

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome Nervensystem in der Veterinärmedizin: eine klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe sowie Aufarbeitung und Integration der Ergebnisse im Arzneimittelinformationssystem CliniPharm

Abstract

Das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich etablierte 1988 das Projekt CliniPharm/CliniTox, ein computerunterstütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie in der Veterinärmedizin. Ziel der vorliegenden Dissertation war, Pharmaka mit Wirkung auf das autonome Nervensystem in die Wirkstoffdatenbank einzugliedern. Die Daten wurden aus Publikationen und relevanter pharmakologischer und klinischer Fachliteratur bezogen und klinisch-pharmakologisch evaluiert. Die Wirkstoffdatenbank wurde dadurch mit allen therapeutisch relevanten Substanzen erweitert, welche auf das autonome Nervensystem Wirkung zeigen. Die Daten sind jederzeit auf dem Internet unter <http://www.clinipharm.ch> abrufbar und ermöglichen den Tierärztinnen und Tierärzten, aktuelle und fundierte Informationen zu Wirkungsweisen und Anwendungsmöglichkeiten dieser Substanzen zu erhalten.

Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus

Arbeit unter Leitung von Dr. Daniel Demuth und Dr. Cedric Müntener

**Pharmaka mit Wirkung auf das autonome Nervensystem in der
Veterinärmedizin: eine klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe
sowie Aufarbeitung und Integration der Ergebnisse im
Arzneimittelinformationssystem CliniPharm**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
Mirjam Kündig
Tierärztin
von Zell und Oberglatt (ZH)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. R. Althaus, Referent
Prof. Dr. B. M. Spiess, Korreferent

Zürich 2007

Zentralstelle der Studentenschaft

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | ZUSAMMENFASSUNG | 3 |
| 2 | EINLEITUNG..... | 4 |
| 2.1 | Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox | 4 |
| 2.1.1 | Das Tierarzneimittelkompendium | 4 |
| 2.1.2 | Die Wirkstoffdatenbank | 5 |
| 2.1.3 | CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank) | 6 |
| 2.1.4 | Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes | 6 |
| 3 | ZIELSETZUNG..... | 7 |
| 4 | MATERIAL | 8 |
| 4.1 | Hardware..... | 8 |
| 4.2 | Software | 8 |
| 4.3 | Literaturdatenbanken | 8 |
| 5 | METHODEN DER DATENVERARBEITUNG..... | 9 |
| 5.1 | Auswahlkriterien der Wirkstoffe | 9 |
| 5.2 | Datenerhebung | 9 |
| 5.3 | Extraktion und Evaluation der Daten | 10 |
| 5.4 | Aufbau der Literaturdatenbank..... | 10 |
| 5.5 | Dateneingabe und Formatierung..... | 11 |
| 5.6 | Eingabe von Dosierungen | 16 |
| 5.7 | Multiparametrische Suche..... | 17 |
| 6 | WIRKSTOFFGRUNDLAGEN | 18 |
| 6.1 | Das autonome Nervensystem | 18 |
| 6.1.1 | Das parasympathische Nervensystem | 18 |
| 6.1.2 | Das sympathische Nervensystem | 19 |
| 6.1.3 | Das Darmnervensystem..... | 21 |
| 6.2 | Pharmaka mit Wirkung auf den Parasympathikus | 21 |
| 6.2.1 | Einteilung der Pharmaka mit Wirkung auf den Parasympathikus | 21 |
| 6.2.2 | Muskarinerge Rezeptoragonisten..... | 21 |
| 6.2.3 | Muskarinerge Rezeptorantagonisten..... | 23 |
| 6.2.4 | Cholinesterasehemmer | 24 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 6.3 | Pharmaka mit Wirkung auf den Sympathikus..... | 26 |
| 6.3.1 | Einteilung der Pharmaka mit Wirkung auf den Sympathikus | 26 |
| 6.3.2 | Adrenerge Rezeptoragonisten..... | 26 |
| 6.3.3 | Adrenerge Rezeptorantagonisten..... | 31 |
| 6.3.4 | Indirekt wirkende Sympathomimetika | 32 |
| 6.4 | Pharmaka mit Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem | 33 |
| 6.4.1 | Nikethamid..... | 33 |
| 6.4.2 | Vetrabutin | 34 |
| 7 | RESULTATE..... | 35 |
| 7.1 | Anwendung der Wirkstoffdatenbank..... | 35 |
| 7.1.1 | Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens | 36 |
| 7.1.2 | Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste | 38 |
| 7.1.3 | Suche mittels Wirkstoffklasse..... | 39 |
| 7.1.4 | Multiparametrische Suche | 40 |
| 7.2 | Anwendungsbeispiele | 43 |
| 7.2.1 | Fall 1 | 43 |
| 7.2.2 | Fall 2 | 47 |
| 8 | DISKUSSION | 51 |
| 8.1 | CliniPharm/CliniTox | 51 |
| 8.2 | Zielpublikum..... | 51 |
| 8.3 | Vorteile von CliniPharm/CliniTox | 51 |
| 8.4 | Relevanz von CliniPharm/CliniTox..... | 51 |
| 9 | GLOSSAR | 53 |
| 10 | LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN)..... | 55 |
| 11 | DANKESADRESSEN..... | 63 |

1 Zusammenfassung

Das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich etablierte 1988 das Projekt CliniPharm/CliniTox, ein computerunterstütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie in der Veterinärmedizin. Ziel der vorliegenden Dissertation war, Pharmaka mit Wirkung auf das autonome Nervensystem in die Wirkstoffdatenbank einzugliedern. Die Daten wurden aus Publikationen und relevanter pharmakologischer und klinischer Fachliteratur bezogen und klinisch-pharmakologisch evaluiert. Die Wirkstoffdatenbank wurde dadurch mit allen therapeutisch relevanten Substanzen erweitert, welche auf das autonome Nervensystem Wirkung zeigen. Die Daten sind jederzeit auf dem Internet unter <http://www.clinipharm.ch> abrufbar und ermöglichen den Tierärztinnen und Tierärzten, aktuelle und fundierte Informationen zu Wirkungsweisen und Anwendungsmöglichkeiten dieser Substanzen zu erhalten.

Summary

The Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich established 1988 the project CliniPharm/CliniTox, a computer based data system for the pharmacotherapy and clinical toxicology in veterinary medicine. The goal of the present doctoral thesis was the integration of agents with effects on the autonomous nervous system into the database. The source of the data consists off journals and relevant pharmacological and clinical publications. The database has now been completed with all therapeutically relevant agents, which have an effect on the autonomous nervous system. All this information is freely accessible on the internet via <http://www.clinipharm.ch> and provides to veterinarians current and established information about the mode of action and possible application of these agents.

2 Einleitung

2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

Aufgrund einer immer grösser werdenden Daten- und Informationsmenge ist die umfassende Vermittlung und Zugänglichkeit von aktuellsten Wirkstoff- und Arzneimittelinformationen über konventionelle Informationssysteme (Publikationen, Fachbücher und Kongresse) nicht mehr möglich. Es wird zunehmend schwieriger, den Überblick über neuste Wirkstoffdaten und therapeutische Möglichkeiten zu erlangen. Aus diesem Grund wurde 1988 am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich unter der Leitung von Prof. Dr. F. R. Althaus das Projekt CliniPharm, ein computergestütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie, gegründet. 1997 wurde die Datenbank mit einem klinisch-toxikologischen Teil (CliniTox) erweitert. Ziel des Projektes ist, den Tierärztinnen und Tierärzten therapeutisch relevante veterinärmedizinische Daten jederzeit möglichst effizient und gezielt zur Verfügung zu stellen sowie ein Entscheidungshilfesystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie anzubieten. Die Daten werden aus Fachbüchern und Publikationen zusammengetragen, laufend erweitert und aktualisiert. Sie sind im Internet unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise unter <http://www.clinipharm.ch> frei zugänglich. Im Jahr 2004 verzeichnete die Internetseite über 7 Millionen Zugriffe. CliniPharm/CliniTox wird auch als Lehrmittel in der Ausbildung der Studenten eingesetzt und dient insbesondere als Hilfsmittel für die Diskussion von verschiedenen therapeutischen Szenarien. Das Projekt CliniPharm/CliniTox beinhaltet zur Zeit folgende Teile:

- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz
- Wirkstoffdatenbank
- CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Herausgeber des Tierarzneimittelkompendiums (TAK) der Schweiz ist das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit der Swissmedic in Bern sowie dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Mittelhäusern. Das TAK enthält alle Fachinformationen über die in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimittel (Swissmedic) und Immunbiologika (IVI) sowie über andere, nicht zulassungspflichtige Veterinärprodukte (Futtermittel und -zusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel, Diagnostika sowie einige Insektizide). Die Zusammenarbeit dieser drei Institute gewährleistet eine ständige Kontrolle der Tierarzneimittelinformationen. Vertrieben wird das Tierarzneimittelkompendium von der Gesellschaft Schweizer Tierärzte (GST). Seit 1996 ist das TAK auf dem Internet

unter <http://www.tierarzneimittel.ch> bzw. unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> abrufbar. Dadurch können die Daten laufend aktualisiert werden. Eine multiparametrische Suchfunktion ermöglicht den praktizierenden Tierärztinnen/Tierärzten eine schnelle und gezielte Suche der gewünschten Tierarzneimitteln.

2.1.2 Die Wirkstoffdatenbank

Die Wirkstoffdatenbank enthält Fachinformationen für folgende Wirkstoffe:

- In der Schweiz zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe.
- In der Schweiz zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, welche in der Veterinärmedizin relevant sind.
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe.
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, welche in der Veterinärmedizin relevant sind.

Die veterinärmedizinisch relevanten Daten stammen aus Publikationen und Fachliteratur und wurden bewertet, zusammengefasst und in übersichtlicher Form dargestellt. Die Datenbank bietet dadurch Zugriff auf aktuellste Forschungsergebnisse betreffend Kleintiere, Nutztiere, Pferde sowie Heimtiere und ist neben dem Tierarzneimittelkompendium eine erweiterte Informationsquelle für die Tierärztinnen und Tierärzte. Seit die Umwidmung von zugelassenen Arzneimitteln in der Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV) vom 18. August 2004 gesetzlich geregelt wurde, hat die Datenbank zusätzlich an Bedeutung gewonnen (Anonym, Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV) 2004). Die Daten sind für jeden Wirkstoff in folgende Kapitel eingeteilt:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität
- Interaktionen
- Toleranz-/Grenzwerte

Eine multiparametrische Suchfunktion und Links ermöglichen dem Benutzer eine schnelle und gezielte Suche der gewünschten Daten.

2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)

CliniTox ist ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für das Management von Vergiftungsfällen bei Haus- und Nutztieren. Die Datenbank bietet folgende Informationen an:

- Datenbank von Giftsubstanzen
- Datenbank von Giftpflanzen
- Datenbank über Vergiftungssymptome
- Generelles Management von Vergiftungsfällen

Der Benutzer kann Vergiftungssymptome, Laborwerte und Sektionsbefunde eingeben und erhält eine Liste mit in Frage kommenden Giftsubstanzen und -pflanzen. Zudem beinhaltet das System ausführliche Informationen zu diagnostischen und therapeutischen Massnahmen. Zur Zeit sind Daten zu Kleintieren, Wiederkäuern, Schweinen und Pferden verfügbar. Die Giftpflanzendatenbank enthält neben veterinärmedizinisch relevanten Daten auch botanische Informationen sowie Bilder der einzelnen Pflanzen. Die Pflanzen können sowohl nach botanischen Merkmalen als auch nach wissenschaftlichen Namen sowie den gebräuchlichen deutschen, französischen, italienischen und englischen Namen gesucht werden.

2.1.4 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

Im Rahmen einer Dissertation im Jahre 2004 wurde ein Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes entwickelt und in das System CliniPharm/CliniTox eingebunden. Im Abschnitt der Wirkstoffdaten kann die Pharmakokinetiksimulation von zur Zeit sechs Substanzen angewendet werden.

3 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation besteht darin, der praktizierenden Tierärztin und dem praktizierenden Tierarzt klinisch-pharmakologische Daten über ausgewählte Substanzen mit Wirkung auf das autonome Nervensystem zur Verfügung zu stellen. Es wurden diejenigen Substanzen bearbeitet, welche in Tierarzneimitteln enthalten sind sowie veterinärmedizinisch relevante Wirkstoffe aus der Humanmedizin mit bekannten Dosierungen für Tiere. Diverse Pharmaka mit Wirkung auf das autonome Nervensystem wurden bereits in anderen Dissertationen bearbeitet. Diese Arbeit vervollständigt nun die Datenbank mit allen veterinärmedizinisch relevanten Substanzen zu diesem Gebiet. Die Daten wurden aus Publikationen und Fachliteratur bezogen, kritisch bewertet, zusammengefasst und für den Anwender in übersichtlicher Form in die Wirkstoffdatenbank integriert. Jede Information ist referenziert und für den Benutzer überprüfbar. Die Informationen zu den Wirkstoffen können über das Internet eingesehen werden und sind jederzeit frei zugänglich. Die folgenden Substanzen mit Wirkung auf das autonome Nervensystem wurden bearbeitet:

- **Muskarinerge Rezeptoragonisten:**
Arecolin, Bethanechol, Carbachol, Pilocarpin
- **Muskarinerge Rezeptorantagonisten:**
Benzetimid, Butylscopolamin, Hyoscyamin, Isopropamid, Oxybutynin, Prifinium, Propanthelin, Scopolamin, Tropicamid
- **Cholinesterasehemmer:**
Edrophonium, Physostigmin, Pyridostigmin
- **Adrenerge Rezeptoragonisten:**
Norfenefrin, Phenylephrin, Etilefrin, Phenylpropanolamin, Dipivefrin, Buphenin
- **Adrenerge Rezeptorantagonisten:**
Timolol
- **Indirekt wirkende Sympathomimetika:**
Methylphenidat
- **Analeptika:**
Nikethamid
- **Muskelrelaxans:**
Vetrabutrin

4 Material

4.1 Hardware

Workstation

| | |
|---------------------|---------------------------------|
| Miditower: Intel: | Pentium IV, 2.8 GHz, 512 MB RAM |
| Betriebssystem: | Microsoft Windows XP SP2 |
| Netzwerkprotokolle: | IPX, TCP/IP |

Projektserver CliniPharm

| | |
|---------------------------|---|
| IBM eServer, xSeries 220: | Dual Intel Pentium III, 1 GHz, 1 GB RAM |
| Betriebssystem: | Novell Netware 6.5 SP4 |
| Netzwerkprotokolle: | IPX, TCP/IP |

Drucker

Tektronix Phaser 740 Plus
Xerox N2125 DP
Xerox Phaser 8200 DP

4.2 Software

Microsoft Office 2003 SP2
PARADOX 4.5 für DOS
Firefox 1.5
Microsoft Internet Explorer 6.0

4.3 Literaturdatenbanken

PubMed

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

OVID

OVID Technologies, Inc. New York
Datenbank des Rechenzentrums der Universität Zürich
Internetadresse: <http://www.hbi.unizh.ch/ovidlogin.html>

5 Methoden der Datenverarbeitung

5.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe

Das autonome Nervensystem wirkt auf den gesamten Organismus. Frühere Dissertationen, welche Pharmaka mit Wirkung auf ein bestimmtes Organsystem (z.B. kardiovaskuläres System, Gastrointestinaltrakt etc.) bearbeiteten, beinhalten bereits eine Vielzahl von Substanzen mit Wirkung auf das autonome Nervensystem. Die vorliegende Dissertation vervollständigt nun die Datenbank mit den veterinärmedizinisch relevanten Substanzen mit Wirkung auf das autonome Nervensystem. Die Liste der zu bearbeitenden Wirkstoffe wurde folgendermassen erstellt:

- Alle therapeutisch relevanten Wirkstoffe, welche in der veterinärmedizinischen Fachliteratur (Publikationen, Fachbücher) beschrieben sind
- Wirkstoffe, welche in Tierarzneimitteln der Schweiz erhältlich sind
- Wirkstoffe, welche früher in Tierarzneimitteln der Schweiz erhältlich waren
- Pharmaka mit aktuellem Bezug, z.B. Methylphenidat

Nicht erfasst wurden Pharmaka, welche nie in der Praxis zur Anwendung kamen oder nicht als Human-, Tierarzneimittel oder Reinsubstanz erhältlich sind.

5.2 Datenerhebung

Zu jedem Wirkstoff erfolgte eine breite Literatursuche. Die Daten wurden aus Publikationen und relevanten pharmakologischen und klinischen Fachbüchern bezogen. Die Suche nach Publikationen erfolgte mittels Literaturdatenbanken im Internet (PubMed-Datenbank, OVID-Literaturdatenbank). Die Suche nach Publikationen erfolgte nach folgendem Schema:

- Wirkstoff und entsprechende Tierart (Hund, Katze, Pferd, Kuh, Schaf, Ziege, Schwein)
- Wirkstoff und entsprechende Rubrik (Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikation, Dosierung, Kontraindikation, unerwünschte Wirkung, Toxizität, Interaktion)

Berücksichtigt wurden Publikationen in englischer, deutscher und französischer Sprache. Falls zu einer bestimmten Rubrik keine veterinärmedizinischen Daten vorhanden waren, wurden Publikationen aus der Humanmedizin berücksichtigt. Daten zu den Heimtieren ist Thema einer weiteren Dissertation, welche noch in Bearbeitung ist. Die chemischen Informationen zu den Wirkstoffen stammen hauptsächlich aus dem Merck Index und der Internetdatenbank Chemfinder (<http://www.chemfinder.com>).

5.3 Extraktion und Evaluation der Daten

Aus der gesammelten Literatur wurden die veterinärmedizinisch relevanten Daten extrahiert, kritisch bewertet und den folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität
- Interaktionen

Die Daten wurden bezüglich ihrer Wichtigkeit bewertet und vergleichend auf ihre Richtigkeit geprüft. Wiederholt vorkommende Aussagen und Resultate wurden stärker gewichtet als Einzelarbeiten. Die Versuchsanordnung der jeweiligen Studien wurde kritisch evaluiert und berücksichtigt. Generelle Informationen oder Aussagen für eine bestimmte Spezies wurden entsprechend vermerkt. Falls in der Veterinärmedizin keine Daten vorhanden waren, wurden Studien aus der Humanmedizin berücksichtigt und entsprechend vermerkt. Dies soll dem Benutzer eine Vorstellung über die pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften einer Substanz geben und ihm die Einschätzung über die möglichen therapeutischen Anwendungen mit den entsprechenden Risiken bei den jeweiligen Tierarten ermöglichen.

5.4 Aufbau der Literaturdatenbank

Alle Aussagen und Daten sind referenziert. Jede verwendete Literaturquelle wurde in die Literaturdatenbank eingegeben und einer Referenznummer zugeordnet. Wenn vorhanden, wurde zudem die Zusammenfassung der Publikation (PubMed) erfasst. Beim Schreiben des Textes wurde jede Aussage mit der entsprechenden Referenznummer versehen, welche mit dem dazugehörigen Eintrag in der Literaturdatenbank verknüpft ist.

5.5 Dateneingabe und Formatierung

Die Daten zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden zunächst als Word-Dokument erfasst und anschliessend in das Datenbankprogramm „Paradox“ den einzelnen vorgegebenen Rubriken zugeordnet (Abbildung 1). Entsprechende Formatierungsbefehle (Formatierungs-Tags) wurden dem Text zugefügt, welche anschliessend eine einheitliche und übersichtliche Darstellung jedes Wirkstoffeintrages im Internet gewährleisten (Titel, Abstände, Fett- und Kursivschrift, Tabellen, Links etc.). Die klare Übersicht der Daten ermöglicht dem Besucher einen schnellen Zugriff auf die gewünschten Informationen. Die Daten können aus der Paradoxdatenbank exportiert und in einem HTLM-Dokument (Abbildung 2) oder einem Word-Dokument (Abbildung 5) dargestellt werden. Während diesem Schritt erfolgt sowohl die Umsetzung der Formatierungsbefehle als auch die Zuordnung der Referenznummer mit der entsprechenden Referenzangabe aus der Literaturodatenbank.

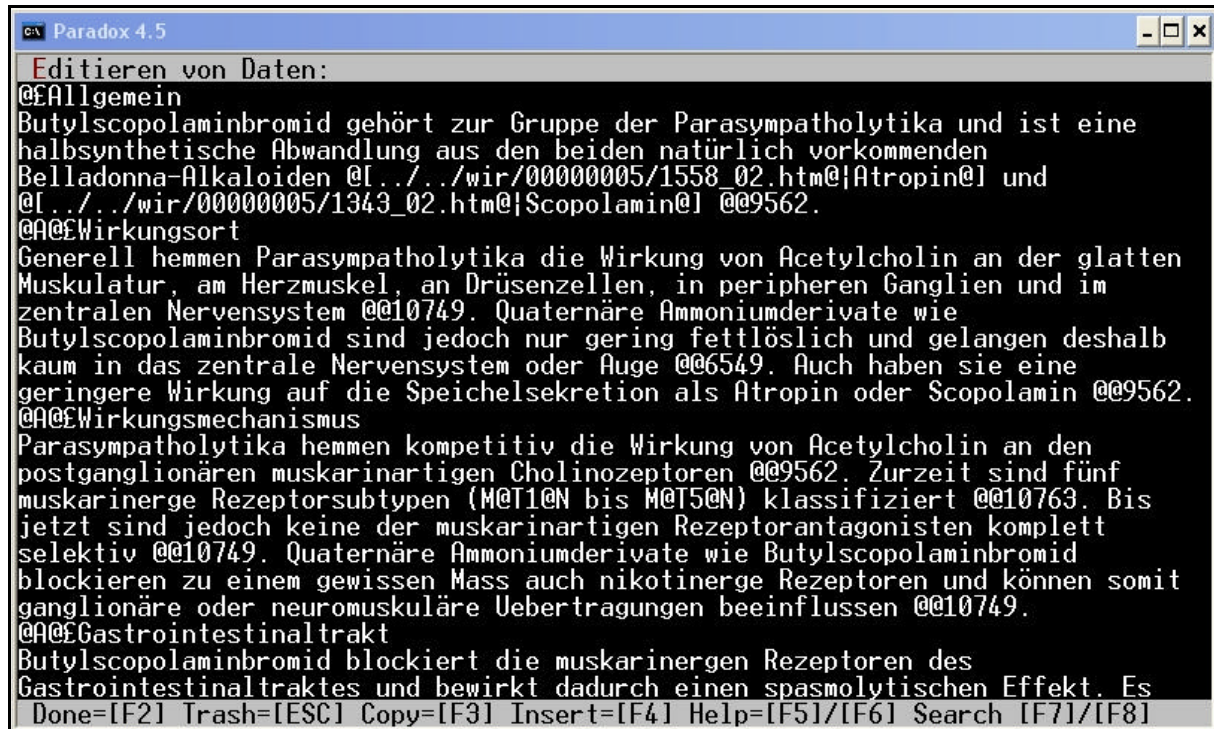


Abbildung 1 Textauszug für den Wirkstoff Butylscopolamin im Datenbankprogramm „Paradox“ in der Rubrik Pharmakologie. Der Text, welchem Formatierungs-Tags und Literaturreferenznummern beigefügt wurden, kann in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder in ein Word-Dokument (Abbildung 5) exportiert werden.

Bedeutung der Formatierungs-Tags

| | |
|--------|---|
| @£ | erzeugt einen Titel |
| @A | erzeugt 4 Punkt Abstand vor dem entsprechenden Absatz |
| @T | Tiefstellen des Textes |
| @N | Normalschrift des Textes |
| @@9562 | Literaturreferenz |

Programmierung eines Links zu einem anderen Wirkstoff

Es besteht die Möglichkeit, einen Link zu einem anderen Wirkstoff in der gewünschten Rubrik herzustellen. In der Abbildung 1 wurde folgende Befehlssequenz eingegeben, um einen Link mit dem Wirkstoff Scopolamin in der Rubrik Pharmakologie herzustellen:

```
@[.../wir/00000005/1343_02.htm@|Scopolamin@]
```



Abbildung 2 Der Textauszug aus dem Datenbankprogramm „Paradox“ (Abbildung 1) ist nun als HTML-Dokument dargestellt.

Die Formatierungs-Tags wurden umgesetzt und ermöglichen eine übersichtliche Darstellung. Die Literaturreferenznummern wurden mit der entsprechenden Referenz aus der Literaturdatenbank verknüpft, als Link dargestellt und können zur weiteren Information angewählt werden (Abbildung 3). Die Verknüpfung mit einem anderen Wirkstoff erscheint nun ebenfalls als anwählbarer Link (Abbildung 4).

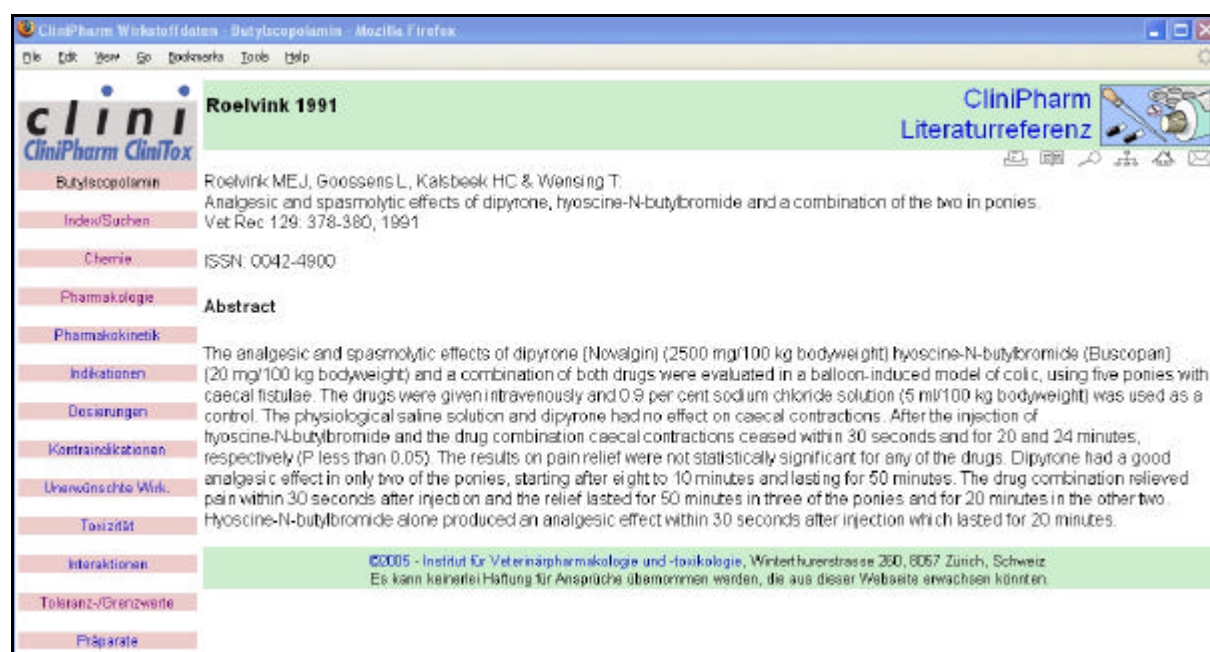


Abbildung 3 Der Link zur Literaturreferenz von [Roelvink 1991](#) wurde angewählt. Im HTML-Dokument erscheinen die Angaben zum Autor, Titel, Ausgabe und die Zusammenfassung (PubMed).



Abbildung 4 Der Link zum Wirkstoff [Scopolamin](#) wurde angewählt. Der Anwender wird dadurch direkt mit der entsprechend zugeteilten Rubrik des Wirkstoffes, in diesem Beispiel dem Abschnitt Pharmakologie, verbunden.



Abbildung 5 Der Textauszug aus dem Datenbankprogramm „Paradox“ (Abbildung 1) ist nun als Word-Dokument dargestellt.

5.6 Eingabe von Dosierungen

Die Dosierungsangaben werden separat nach folgendem Schema eingegeben: Wirkstoffderivat, Spezies, Alter, Applikationsart, Geschlecht und Dosierung. Dadurch wird die Suche nach verschiedenen Parametern (multiparametrische Suche) ermöglicht.



Abbildung 6 Eingabe der speziellen Dosierungsangaben im Datenbankprogramm „Paradox“.



Abbildung 7 Die Darstellung der speziellen Dosierungsangaben in einem HTLM-Dokument.

5.7 Multiparametrische Suche

Die Wirkstoffe wurden anhand der Indikationen den entsprechenden therapeutischen Gruppen zugeordnet. Aufgrund der vorher beschriebenen separaten Eingabe der Dosierungen und der therapeutischen Einteilung wird dem Anwender die Suche eines Wirkstoffes anhand von folgenden Parametern ermöglicht:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

Die Parameter können einzeln oder in Kombination benutzt werden und ermöglichen eine schnelle und gezielte Suche nach dem geeigneten Wirkstoff.

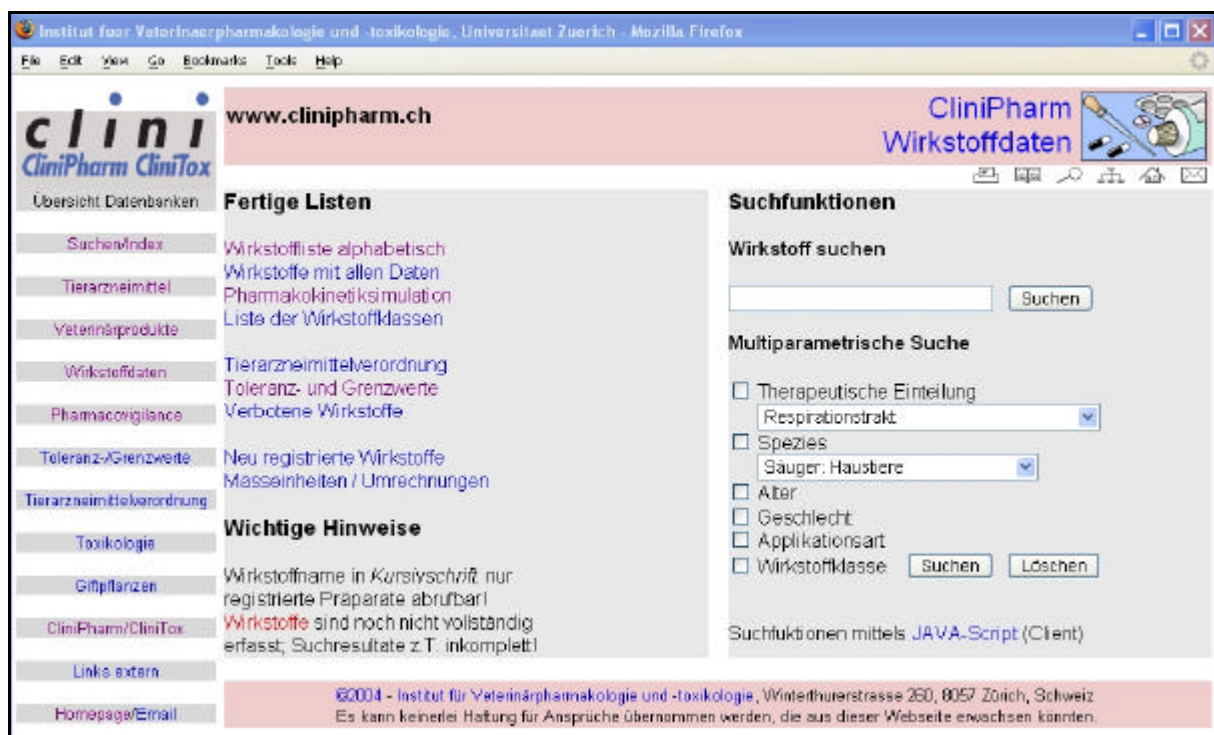


Abbildung 8 Auf der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank sind rechts die multiparametrischen Suchfunktionen zugänglich.

6 Wirkstoffgrundlagen

6.1 Das autonome Nervensystem

Das autonome (vegetative) Nervensystem innerviert die glatte Muskulatur von Organen, die Herzmuskulatur, Drüsen- und Fettzellen. Es ist überwiegend von unserem Willen unabhängig und wird deshalb als autonom bezeichnet. Die Nervenbahnen werden in der Körperperipherie noch (mindestens) einmal umgeschaltet (Starke 2005a). Der britische Physiologe John Newport Langley hat das vegetative Nervensystem in Parasympathikus, Sympathikus und Darmnervensystem unterteilt (Langley 1921).

6.1.1 Das parasympathische Nervensystem

Lokalisation

Die Nerven des Parasympathikus entsprechen dem kranio-sakralen Teil des autonomen Nervensystems. Die Perikarya der präganglionären Neurone des kranialen Teils liegen im Hirnstamm. Ihre Axone ziehen in die Peripherie und werden in den entsprechenden Ganglien umgeschaltet. Die Perikarya der präganglionären Neurone des sakralen Teils entspringen speziellen Zellgruppen des lateralen Teils der Zona intermedia im 2. bis 4. sakralen Rückenmarkssegment (Starke 2005a).

Transmitter

Der Transmitter der präganglionären Neurone ist wie beim Sympathikus Acetylcholin (ACh). ACh ist ebenfalls der Transmitter aller postganglionär-parasympathischen Neurone (Starke 2005a).

Rezeptoren

Die synaptische Übertragung, welche durch Acetylcholin vermittelt wird, wird als cholinerg bezeichnet (Löscher 2002). Seit 1914 ist aufgrund von pharmakologischen Versuchen mit selektiven Agonisten bekannt, dass es zwei Gruppen von Cholinozeptoren, also Rezeptoren für Acetylcholin, gibt:

- Nikotinrezeptoren (nach dem Alkaloid Nikotin aus der Tabakpflanze)
- Muskarinrezeptoren (nach dem Alkaloid Muskarin des Fliegenpilzes)

Muskarin führt an parasympathischen Zielorganen zu einer Wirkung wie ACh. Aus diesem Grund werden die cholinergen Rezeptoren der Zielorgane Muskarinrezeptoren genannt. Nikotin dagegen führt an den vegetativen Ganglien zu einer gleichen Wirkung wie Acetylcholin. Deshalb werden die cholinergen Rezeptoren an den vegetativen Ganglien Nikotinrezeptoren genannt (Löscher 2002; Starke 2005a). Nikotinrezeptoren sind gegenüber ACh unempfindlicher als Muskarinrezeptoren

(Löscher 2002). Die Muskarinrezeptoren können in fünf Subtypen eingeteilt werden: m_1 - bis m_5 -Rezeptorsubtypen (Caulfield et al. 1998). Sie sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die m_1 -, m_3 - sowie die m_5 -Rezeptoren stimulieren über ein G-Protein der G_q -Familie die phosphatidylinosit-spezifische Phospholipase C. Die m_2 - und m_4 -Rezeptoren hemmen über G-Proteine der G_i -Familie die Adenylcyclase oder öffnen K^+ -Kanäle. Nikotinrezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle. Bei Wirbeltieren kennt man heute 16 Untereinheiten. Nach Aktivierung öffnen sie sich für Na^+ - und K^+ -Ionen, und die Membran wird depolarisiert (Starke 2005a).

Wirkung

Die Wirkung des Parasympathikus wird unterteilt in eine muskarinerge und nikotinerge Wirkung. Die wichtigsten muskarinergen Wirkungen (Aktivierung von Muskarinrezeptoren) werden über den Nervus vagus vermittelt:

- Senkung der Herzfunktion
- Kontraktion der glatten Muskulatur von Organen wie Bronchien, Gastrointestinaltrakt, Uterus und Harnblase
- Steigerung von sekretorischen Vorgängen (Bronchien, Speicheldrüse, Gastrointestinaltrakt)
- Kontraktion des M. sphincter pupillae und M. ciliaris

Die nikotinergen Wirkungen erfolgen aufgrund der Stimulation von vegetativen Ganglien, des Nebennierenmarks sowie der neuromuskulären Endplatte. Die Stimulation vegetativer Ganglien und des Nebennierenmarks führt zu einer Aktivierung aller vegetativer Funktionen, da sowohl parasympathische als auch sympathische postganglionäre Fasern erregt werden und zusätzlich eine Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark erfolgt (Löscher 2002).

6.1.2 Das sympathische Nervensystem

Lokalisation

Die Nerven des Sympathikus entsprechen dem thorako-lumbalen Teil des autonomen Nervensystems. Die Perikarya der präganglionären Neurone liegen im Seitenhorn des Rückenmarks der Segmente thorakal 1 bis lumbal 3, hauptsächlich im Nucleus intermediolateralis. Die Axone ziehen zum Grenzstrang des Sympathikus, einer paarigen Kette von beiderseits 22 bis 23 Ganglien. Hier werden viele präganglionäre Neurone umgeschaltet und ziehen anschliessend in die Peripherie. Andere präganglionäre Axone ziehen ohne Unterbrechung durch das Grenzstrangganglion hindurch. Einige werden in höheren oder tieferen Grenzstrangganglien umgeschaltet (Starke 2005a).

Transmitter

Der Transmitter der präganglionär-sympathischen Neurone ist ACh. Der klassische Transmitter der meisten postganglionär-sympathischen Neurone ist Noradrenalin (Starke 2005a).

Rezeptoren

An den Zellkörpern der postganglionär-sympathischen Neurone (sympathische Ganglienzellen) werden hauptsächlich Nikotinrezeptoren aktiviert (Starke 2005a). An den Zielorganen werden adrenerge Rezeptoren aktiviert. Rezeptoren, welche die Wirkung von Noradrenalin vermitteln, werden adrenerge Rezeptoren genannt. Diese sind in der Zytoplasmamembran der Zielzellen lokalisiert und gegen den Extrazellulärraum gerichtet. Man unterscheidet nach pharmakologischen Kriterien alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren, welche noch weiteren Subtypen zugeordnet werden können. Alpha-Rezeptoren werden in α_1 - und α_2 -Rezeptoren unterteilt. Präsynaptisch sind α_2 -Rezeptoren und postsynaptisch sowohl α_1 - wie auch α_2 -Rezeptoren vorhanden. Beta-Rezeptoren werden ebenfalls in zwei Subtypen, β_1 - und β_2 -Rezeptoren, eingeteilt. Beide können prä- und postsynaptisch lokalisiert sein (Löscher 2002). α_1 -Rezeptoren, wenn aktiviert, aktivieren ihrerseits ein G-Protein der G_q -Familie. α_2 -Rezeptoren, wenn aktiviert, aktivieren ihrerseits ein G-Protein der G_i -Familie. β_1 - und β_2 -Rezeptoren, wenn aktiviert, aktivieren ihrerseits (zumindest überwiegend) G_s (Starke 2005c).

Wirkung

Der Sympathikus wirkt oft als Gegenspieler des Parasympathikus. Die Aktivierung des Sympathikus führt zu folgenden Wirkungen:

- Konstriktion der Blutgefäße via alpha-Rezeptoren
- Dilatation der Blutgefäße via beta-adrenerge Rezeptoren
- Stimulation der Herzfunktion primär über β_1 -Rezeptoren
- Relaxation der Bronchialmuskulatur via β_2 -Rezeptoren
- Mydriase und Retraktion des dritten Augenlides
- Kontraktion des Uterus via alpha-Rezeptoren
- Dilatation des Uterus via β_2 -Rezeptoren
- Verminderte Motilität, Tonus und Sekretion des Gastrointestinaltraktes
- Veränderung der Insulinsekretion des Pankreas
- Reninfreisetzung aus der Niere
- Steigerung der Glykogenolyse, der Kaliumaufnahme und der Kontraktilität der Skelettmuskulatur (Löscher 2002)

6.1.3 Das Darmnervensystem

Das Darm- oder enterische Nervensystem umfasst die Neuronen in der Wand des Gastrointestinaltrakts vom Ösophagus bis zum Sphincter ani internus, dazu die Neuronen des Pankreas und der Gallenwege. Die Motilität und Sekretion werden hauptsächlich durch den Parasympathikus (überwiegend aktivierend) und durch den Sympathikus (überwiegend hemmend) gesteuert. Zahlreiche Neurone und intrinsische Reflexbögen gewährleisten jedoch eine Grundfunktion des Darmnervensystems auch nach Trennung vom Zentralnervensystem. Die wichtigsten Transmitter, welche die glatte Muskulatur aktivieren, sind Acetylcholin und Substanz P. Die wichtigsten Transmitter, welche die glatte Muskulatur hemmen, sind Stickstoffmonoxid und ein vasoaktives intestinales Peptid (VIP). Die wichtigsten sekretionsfördernden Transmitter sind Acetylcholin und VIP (Starke 2005a).

6.2 Pharmaka mit Wirkung auf den Parasympathikus

6.2.1 Einteilung der Pharmaka mit Wirkung auf den Parasympathikus

Die Pharmaka mit Wirkung auf den Parasympathikus wurden anhand ihrer Wirkungsmechanismen in verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Muskarinerge Rezeptoragonisten
- Muskarinerge Rezeptorantagonisten
- Cholinesterasehemmer

6.2.2 Muskarinerge Rezeptoragonisten

Die muskarinergen Rezeptoragonisten können auch als direkt wirkende Parasympathomimetika bezeichnet werden (Löscher 2002). In der vorliegenden Dissertation wurden folgende muskarinerge Rezeptoragonisten bearbeitet:

- Arecolin, Bethanechol, Carbachol, Pilocarpin

Wirkungsmechanismus

Die muskarinergen Rezeptoragonisten aktivieren wie Acetylcholin direkt die cholinergen Rezeptoren (Löscher 2002). Primär werden die muskarinergen Rezeptoren aktiviert (Adams 2001). Eine ganz strenge Spezifität, dass heisst Stoffe, die nur an einem einzigen Wirkort angreifen, gibt es nicht (Starke 2005). Muskarinerge Agonisten können auch nikotinerge Rezeptoren aktivieren, jedoch in geringerem Masse. Die Wirkung ist deshalb vor allem parasympathomimetischer Art (Adams 2001). Die muskarinergen Rezeptoren können in fünf Subtypen eingeteilt werden: m_1 - bis m_5 -Rezeptorsubtypen. Es wurde jedoch noch kein muskarinerger Agonist mit einer hohen Selektivität für einen bestimmten Rezeptorsubtyp gefunden (Caulfield et al. 1998). Arecolin, Bethanechol und Pilocarpin aktivieren primär die

muskarinergen Rezeptoren und weisen nur eine minimale nikotinerge Wirkung auf (Adams 2001). Carbachol aktiviert sowohl muskarinerge als auch nikotinerge Rezeptoren und weist daher nicht nur eine parasymphomimetische sondern auch eine cholinerge Wirkung auf (Löscher 2002). Bethanechol scheint vor allem an muskarinerge m_2 -Rezeptoren zu binden (De Vos 1993; Michel et al. 2003).

Indikationen

1. Gastrointestinaltrakt – Peristaltikförderer

Carbachol ist ein potentes, gastrointestinales Stimulans, ohne dabei signifikante kardiovaskuläre Effekte aufzuweisen. Der Wirkstoff kann bei Magen- und Darmatonien sowie bei Obstipationen eingesetzt werden. Aufgrund der hohen Wirkungspotenz sollte Carbachol jedoch mit **äusserster Vorsicht** angewendet werden (Adams 2001).

2. Stimulation der Harnblase

Bethanechol weist eine gewisse Selektivität für die glatte Muskulatur der Harnblase auf. Die kardiovaskuläre Wirkung ist sehr gering (Adams 2001). Der Wirkstoff kann bei einer Blasenatonie zur Stimulation der Harnblasenkontraktion eingesetzt werden (Plumb 2002). Bei Katzen ist Bethanechol vor allem bei einer Blasenatonie aufgrund einer partiellen Cauda equina-Läsion sinnvoll. Bei einer totalen Cauda equina-Läsion kontrahiert sowohl die Harnblase als auch die Harnröhre und führt zu einem erschwerten Harnabsatz (El-Salmy 1985).

3. Glaukom

Pilocarpin wird in der Veterinärmedizin hauptsächlich als Miotikum zur Glaukombehandlung eingesetzt (Plumb 2002). Der Wirkstoff führt zu einem erleichterten Abfluss des Kammerwassers (Starke 2005).

4. Stimulation der Tränen- und Speicheldrüsen

Pilocarpin stimuliert die Tränen- und Speicheldrüsen und kann zur Behandlung von Keratokonjunktivitis sicca oder Xerostomie eingesetzt werden (Brown 2001; Canapp 2001; Slatter 2001).

Unerwünschte Wirkungen

Die Nebenwirkungen bestehen aus unerwünschten muskarinergen Wirkungen wie Speichelfluss, Bronchokonstriktion, Diarrhoe, Bradykardie, Blutdruckabfall und vermehrter Schweißsekretion (Löscher 2002). Muskarinerge Rezeptoragonisten besitzen eine hohe Wirkungspotenz und eine geringe therapeutische Breite und sollten vorsichtig eingesetzt werden (Adams 2001). Die Anwendung von Arecolin ist aufgrund der starken Nebenwirkungen und engen therapeutischen Breite als obsolet zu betrachten (Löscher 2003a).

Überdosierung / Toxizität

Bei sehr hohen Dosen können auch nikotinerge Wirkungen wie Muskelzittern, Spasmen und schliesslich Lähmungen auftreten sowie gemischte

parasympathische/sympathische Effekte durch Stimulation der vegetativen Ganglien (Löscher 2002). Die intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung wird nicht empfohlen, da mit hoher Wahrscheinlichkeit schwere cholinerge Reaktionen eintreten. Bei einer Überdosierung kann eine cholinerge Krise mit einem Kreislaufkollaps, starken Atembeschwerden, blutiger Diarrhoe, Schock und einem Herzstillstand auftreten (Plumb 2002; Löscher 2002). Antidot ist der muskarinerge Rezeptorantagonist Atropin (dl-Hyoscyamin); bei schweren kardiovaskulären Effekten oder Bronchokonstriktionen sollte zusätzlich Adrenalin verabreicht werden (Brown 2001).

6.2.3 Muskarinerge Rezeptorantagonisten

Die muskarinergen Rezeptorantagonisten können auch als Parasympatholytika bezeichnet werden. Prototyp der Gruppe ist Atropin (Löscher 2002). Dieser Wirkstoff wurde jedoch im Rahmen einer anderen Doktorarbeit behandelt. In der vorliegenden Dissertation wurden folgende muskarinerge Rezeptorantagonisten bearbeitet:

- Benzetimid, Butylscopolamin, Hyoscyamin, Isopropamid, Oxybutynin, Prifinium, Propanthelin, Scopolamin, Tropicamid

Wirkungsmechanismus

Muskarinerge Rezeptorantagonisten hemmen kompetitiv die Wirkung von ACh an den postganglionären muskarinergen Rezeptoren (Löscher 2002). Durch die Blockierung dieser Rezeptoren kann ACh nicht mehr binden. Die Wirkung auf nikotinerge Rezeptoren ist in der Regel sehr gering (Brown 2001). Diese Wirkstoffe entfalten nur dort eine Wirkung, wo sie ACh oder einen exogenen Agonisten verdrängen können. An einem Organ mit geringem cholinergem Tonus bleibt die Wirkung gering (Starke 2005). Generell besteht die Wirkung dieser Wirkstoffgruppe aus einer Verminderung von parasympathischen Wirkungen (Löscher 2002). Keine der bekannten muskarinergen Rezeptorantagonisten sind komplett selektiv auf einen der fünf muskarinergen Rezeptorsubtypen (Brown 2001).

Indikationen

1. Spasmolytika (Gastrointestinaltrakt, Gallen- und Harnwege)

Vor allem Butylscopolamin wird bei Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes sowie der Gallen- und Harnwege eingesetzt (Löscher 2003a). Beim Pferd wird Butylscopolamin zur Therapie der spastischen Kolik angewendet (Ungemach 2003).

2. Antidiarrhoika

Diarrhoe kann in Verbindung mit einer intestinalen Hyper- oder auch Hypomotilität auftreten. Deshalb ist die Verabreichung von Parasympatholytika nicht immer indiziert und zum Teil sogar kontraindiziert. Die Anwendung ist dann sinnvoll, wenn die Diarrhoe in Zusammenhang mit stark schmerzhaften abdominalen Krämpfen

auftritt oder durch einen erhöhten Parasympathikotonus ausgelöst wurde, z.B. bei psychogener Ursache, nach Überdosierung mit Parasympathomimetika oder bei Vergiftungen mit Organophosphaten und Carbamaten (Ungemach 2003). Man vermutet, dass Anticholinergika hauptsächlich aufgrund ihrer antisekretorischen Wirkung die Diarrhoe vermindern (Boothe 2001).

3. Mydriatikum – Augendiagnostik

Tropicamid ist das Medikament der Wahl für die diagnostische Pupillendilatation, da der Wirkungseintritt schnell und die Wirkungsdauer kurz ist (Stadtbaumer 2002).

4. Reisekrankheit – Kinetosen

Scopolamin besitzt unter allen Antiemetika die stärkste Wirksamkeit bei der Unterdrückung der Reisekrankheit. Aufgrund der unerwünschten Wirkungen wird Scopolamin jedoch nicht mehr als Antiemetikum eingesetzt (Ungemach 2003).

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigste Nebenwirkung von muskarinergen Rezeptorantagonisten bei den Kleintieren ist Erbrechen (Lane 2000). Weitere Nebenwirkungen sind Harnretention, Konstipation, trockenes Maul, Tachykardie, Anorexie und Mydriasis. Viele unerwünschte Wirkungen entsprechen dem pharmakologischen Effekt der Wirkstoffe (Plumb 2002).

Überdosierung / Toxizität

Die Toxizität von muskarinergen Rezeptorantagonisten zeigt grosse tierartliche Unterschiede. Mit Ausnahme des Pferdes sind Pflanzenfresser wesentlich unempfindlicher als Fleischfresser. Symptome einer Toxizität bestehen hauptsächlich aus Konstipation, Tachykardie, Hyperpnoe, Unruhe, Delirium, Ataxie und Muskelzittern. Bei sehr hohen Dosen treten Krämpfe, curareähnliche Lähmung der Skelettmuskulatur, Atemdepression und Tod durch Atemversagen ein. Wirkstoffe mit quaternären Ammoniumgruppen gelangen kaum ins ZNS und führen nicht zu zentralen Vergiftungssymptomen. Wirksamstes Antidot ist Physostigmin, das auch zentrale Vergiftungssymptome antagonisiert (Löscher 2002).

6.2.4 Cholinesterasehemmer

Die Cholinesterasehemmer können auch als indirekt wirkende Parasympathomimetika bezeichnet werden (Löscher 2002). In der vorliegenden Dissertation wurden folgende Cholinesterasehemmer bearbeitet:

- Edrophonium, Physostigmin, Pyridostigmin

Wirkungsmechanismus

Diese Wirkstoffe hemmen das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) und andere unspezifische Cholinesterasen (Löscher 2002). Dadurch wird die hydrolytische Spaltung von ACh gehemmt (Plumb 2002). ACh bleibt somit überall dort, wo es

freigesetzt wird, länger bestehen. Dies führt zu einer Akkumulation in der Nähe von cholinergen Nervenendigungen und zu einer Stimulation von muskarinergen Rezeptoren an den autonomen Zielorganen, nikotinergen Rezeptoren der autonomen Ganglien und Skelettmuskulatur sowie von cholinergen Rezeptoren im ZNS (Taylor 2001). Die AChE besitzt zwei aktive Stellen, welche spezifische Teile des Acetylcholinmoleküls erkennen: eine anionische und eine esteratische Stelle. Im Gegensatz zu Physostigmin bindet Edrophonium nur an die anionische Stelle der AChE (Adams 2001). Edrophonium gehört zu den nicht-veresternden Inhibitoren (Starke 2005b). Es wird nicht hydrolysiert und wirkt als einfacher kompetitiver reversibler Hemmer. Die Wirkungsdauer ist viel kürzer als diejenige von Neostigmin oder Physostigmin (Adams 2001). Physostigmin und Pyridostigmin gehören zu den carbamylierenden Inhibitoren (Starke 2005b). Sie wirken als kompetitives Substrat und werden ähnlich wie ACh hydrolysiert, jedoch viel langsamer (Adams 2001).

Indikationen

1. Diagnose der Myasthenia gravis

Edrophonium als kurzwirkender AChE-Hemmer kann als zusätzlicher Test für die Diagnose der Myasthenia gravis angewendet werden (Inzana 2005). Eine kurzfristige Besserung der Muskelstärke wird als positiver Test gewertet. Dies ist aber nicht notwendigerweise spezifisch für Myasthenia gravis. Der Test beinhaltet sowohl falsch positive wie auch falsch negative Resultate (Plumb 2002).

2. Therapie der Myasthenia gravis

Pyridostigmin als länger wirkender AChE-Hemmer führt zu einer erhöhten Muskelstärke und wird deshalb in der symptomatischen Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzt (Taylor 2001; Adams 2001).

3. Stimulation des Gastrointestinaltraktes und der Harnblase

Cholinesterasehemmer können zur Behandlung von Darm- und Blasenatonien eingesetzt werden (Löscher 2002).

5. Glaukom

Physostigmin führt zu einer Kontraktion des M. sphincter pupillae (Miosis) und des Ziliarmuskels (Blockierung des Akkommodationsreflexes). Der intraokuläre Druck wird vermindert (Taylor 2001; Adams 2001). Physostigmin kann deshalb zur Glaukombehandlung angewendet werden (Löscher 2003a).

6. Antidot

Edrophonium und Pyridostigmin sind Antagonisten für nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien (Plumb 2002). Physostigmin kann bei einer Atropinvergiftung oder Vergiftung durch Pharmaka mit anticholinergischer Wirkung eingesetzt werden (Löscher 2003a). Physostigmin kann die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und ist dadurch geeignet, um die zentralen anticholinergen Symptome bei einer Überdosierung zu bekämpfen (Taylor 2001; Adams 2001).

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen entsprechen einer allgemeinen Stimulation des Parasympathikus: Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Miosis, Bronchokonstriktion, Bradykardie, Hypotension, Hypersalivation und eine vermehrte Schweissproduktion. Physostigmin weist unter den AChE-Hemmern eine enge therapeutische Breite auf (Löscher 2002).

Überdosierung / Toxizität

Eine Überdosierung führt neben peripheren parasympathischen Wirkungen zu einer zentralen Stimulation und kann Krämpfe auslösen (Löscher 2002). Die Tiere sterben meistens durch eine Atemlähmung. Antidot ist Atropin (Adams 2001).

6.3 Pharmaka mit Wirkung auf den Sympathikus

6.3.1 Einteilung der Pharmaka mit Wirkung auf den Sympathikus

Die Pharmaka mit Wirkung auf den Sympathikus wurden anhand ihrer Wirkungsmechanismen in verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Adrenerge Rezeptoragonisten
- Adrenerge Rezeptorantagonisten
- Indirekt wirkende Sympathomimetika

Eine grosse Anzahl der Substanzen mit Wirkung auf den Sympathikus wurde bereits im Rahmen von anderen Doktorarbeiten behandelt. In der vorliegenden Dissertation wurden deshalb vereinzelte Substanzen dieser Wirkstoffgruppen bearbeitet. Aus diesem Grund werden die Wirkstoffe im folgenden Kapitel nicht als Wirkstoffgruppen, sondern einzeln besprochen.

6.3.2 Adrenerge Rezeptoragonisten

Die adrenergen Rezeptoragonisten können auch als direkte Sympathomimetika bezeichnet werden (Löscher 2002). In der vorliegenden Dissertation wurden folgende adrenerge Rezeptoragonisten bearbeitet:

- Norfenefrin, Phenylephrin, Etilefrin, Phenylpropanolamin, Dipivefrin, Buphenin

Norfenefrin – Wirkungsmechanismus

Norfenefrin ist ein alpha-selektives Sympathomimetikum. Eine direkte Herzwirkung durch Stimulation von beta-Rezeptoren tritt erst bei sehr hohen Dosen auf. Norfenefrin führt durch eine direkte Aktivierung von alpha-Adrenozeptoren zu einer verstärkten sympathomimetischen Wirkung. Nach systemischer Verabreichung erfolgt aufgrund der vasokonstriktorisches Wirkung eine Erhöhung des Blutdruckes und des peripheren Widerstandes (Löscher 2002).

Norfenefrin – Indikationen

Norfenefrin kann zur Behandlung von Hypotonie und Kreislaufinsuffizienz sowie bei Kreislaufzwischenfällen mit Neuroleptika eingesetzt werden (Löscher 2002).

Norfenefrin – Unerwünschte Wirkungen

Die Herzfrequenz nimmt aufgrund der Blutdruckerhöhung reflektorisch ab (Reflexbradykardie) (Löscher 2002).

Norfenefrin – Überdosierung / Toxizität

Bei einer Überdosierung können aufgrund der beta-Restwirkung eine Tachykardie und Arrhythmien auftreten (Löscher 2002).

Phenylephrin – Wirkungsmechanismus

Phenylephrin besitzt eine selektive Aktivität auf α_1 -Rezeptoren (Adams 2001). Die Stimulation von α_1 -Rezeptoren führt zu einer Aktivierung der Phospholipase C. Die Hydrolyse von membrangebundenen Polyphosphoinositiden via Phospholipase C führt zur Produktion von zwei Second Messengern: Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3). DAG aktiviert die Proteinkinase C und IP_3 führt zu einer intrazellulären Ca^{2+} -Freisetzung. Dies führt bei fast allen Geweben mit glatter Muskulatur zu einer Kontraktion. Eine Ausnahme bildet die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes. Die intrazelluläre Ca^{2+} -Erhöhung bewirkt dort eine Hyperpolarisation und Relaxation via kalziumabhängige Kaliumkanäle (Hoffman 2001a).

Phenylephrin – Indikationen

1. Hypotension

Phenylephrin führt zu einer Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes (Adams 2001). Es ist jedoch keine Ersatztherapie für einen adäquaten Flüssigkeitsersatz bei Patienten mit Schocksymptomen (Plumb 2002).

2. Mydriatikum

Die direkte Aktivierung von α_1 -Rezeptoren des M. dilatator pupillae führt zu einer Kontraktion und somit zu einer Mydriasis (Starke 2005c). Phenylephrin kann als Mydriatikum zur Untersuchung des Augenhintergrundes, vor Kataraktoperationen und für pharmakologische Augenreaktionstests eingesetzt werden (Moore 2001).

3. Abschwellung der Nasenschleimhaut

Durch eine lokale Vasokonstriktion erfolgt eine Reduktion der nasalen Mukosamembrandicke und ein verminderter Widerstand der oberen Atemwege (Lukasik 1997).

Phenylephrin – Unerwünschte Wirkungen

Bei Anwendung am Auge kann eine reaktive Hyperämie ausgelöst werden. Bei langanhaltender Verabreichung im Nasenraum kann eine atrophische Schleimhautschädigung auftreten (Löscher 2002). Nach intravenöser Verabreichung kann eine Gewebsentzündung bis zu Nekrosen des umliegenden Gewebes erfolgen (Plumb 2002). Folgende unerwünschte Wirkungen können schon ab einer therapeutischen Dosis auftreten: Reflexbradykardie, ZNS-Symptome wie Unruhe, Erregung und Kopfweh und in seltenen Fällen Arrhythmien (Löscher 2003a; Plumb 2002).

Phenylephrin – Überdosierung / Toxizität

Eine schwere Überdosierung führt zu einer direkten Aktivierung von beta-Rezeptoren und bewirkt eine Tachykardie und Arrhythmie (Löscher 2002). Es können Hypertension, Anfälle, Erbrechen, Sensibilitätsstörung, ventrikuläre Extrasystolen und zerebrale Blutungen auftreten (Plumb 2002).

Etilefrin – Wirkungsmechanismus

Etilefrin aktiviert alpha- und beta-Rezeptoren (Löscher 2002) und weist eine hohe selektive Wirkung an kardialen beta₁-Rezeptoren auf (Karasawa 1992), welche stärker ist als die Wirkung an den vasalen alpha-Rezeptoren (Knorr 1984).

Etilefrin – Indikationen

1. Kreislaufinsuffizienz - Hypotonie

Die Erhöhung des Blutdruckes erfolgt durch eine periphere Vasokonstriktion und einer Steigerung des Herzminutenvolumens (Förstermann 2005).

Etilefrin – Unerwünschte Wirkungen

Etilefrin kann aufgrund der ausgeprägten beta-mimetischen Wirkung bereits bei einer therapeutischen Dosierung zu Tachykardie und ventrikulärer Rhythmusstörung führen (Löscher 2002).

Phenylpropanolamin – Wirkungsmechanismus

Phenylpropanolamin (PPA) ist ein alpha- und beta-adrenerger Agonist (Hoffman 2001b), mit einer geringeren Wirkung auf beta-Rezeptoren (Cohn 2002). Zusätzlich wird die Freisetzung von Norepinephrin aus sympathischen Neuronen gefördert und führt zu einer indirekten sympathomimetischen Wirkung (Hoffman 2001b; Cohn 2002).

Phenylpropanolamin – Indikationen

1. Inkontinenz

In der Veterinärmedizin wird PPA hauptsächlich für die Therapie der kastrationsbedingten Harninkontinenz bei der Hündin eingesetzt (Arnold 1997a).

2. Abschwellung der Nasenschleimhaut

Phenylpropanolamin kann zur Abschwellung der Nasenschleimhaut eingesetzt werden (Plumb 2002).

Phenylpropanolamin – Unerwünschte Wirkungen

Phenylpropanolamin wird im allgemeinen gut vertragen (Cohn 2002). Systemische Nebenwirkungen wie Ängstlichkeit, Hyperaktivität, Anorexie, Tachykardie, Hypertension und gastrointestinale Störungen können auftreten (Lane 2003; Brown 2005). Die Verabreichung von PPA kann sich negativ auf die Einpflanzung der Eizelle auswirken (Plumb 2002).

Phenylpropanolamin – Überdosierung / Toxizität

Bei einer Überdosierung können schwere kardiovaskuläre Symptome auftreten. Es kann zu einem Rebound-Effekt mit einer Umkehrung von Hypertension zu Hypotension, einer Umkehrung von Bradykardie zu Tachykardie und einem kardiovaskulären Kollaps kommen. ZNS-Effekte wie Stimulation bis Koma können ebenfalls auftreten. Die Therapie besteht aus symptomatischen Massnahmen (Plumb 2002).

Dipivefrin – Wirkungsmechanismus

Dipivefrin oder ist eine Vorstufe (Prodrug) (Hofmann 2005) von Adrenalin und unterscheidet sich durch den Zusatz von zwei Pivalinsäuregruppen (Mandell 1978). Unter der Bezeichnung "Prodrug" versteht man einen Wirkstoff, welcher sich erst nach einer Biotransformation im Körper zur pharmakologisch aktiven Substanz entwickelt (Mandell 1978; Kohn 1979). Dipivefrin aktiviert wie Adrenalin die alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren (Regnier 1999). Es werden sowohl die α_1 - als auch die α_2 -Rezeptoren aktiviert (Groh 1999). Adrenerge Agonisten wie Dipivefrin führen zu einer Erhöhung des uveoskleralen und trabekulären Abflusses des Kammerwassers. Dadurch wird der intraokkuläre Druck (IOD) gesenkt (Hurvitz 1991; Zimmermann 1984).

Dipivefrin – Indikationen

1. Glaukom

Dipivefrin reduziert den IOD bei tieferen Konzentrationen signifikant mehr als Adrenalin (Wei 1978). Zur IOD-senkenden Therapie ist Dipivefrin eine effektive und

sichere Alternative zu Adrenalin und weist zudem weniger Nebenwirkungen auf (Kass 1979).

Dipivefrin – Unerwünschte Wirkungen

Es können folgende unerwünschte Wirkungen auftreten: Brennen und Stechen der Augen (Kass 1979; Kohn 1979), lokale Irritation, milde Konjunktivitis, tränende Augen, milde Mydriasis, Schwellung der Bindehaut (Chemosis) und in seltenen Fällen allergische Reaktionen (Moore 2001; Gwin 1978).

Buphenin – Wirkungsmechanismus

In therapeutischer Dosis werden vor allem die β_2 -Rezeptoren aktiviert, welche hauptsächlich in der glatten Muskulatur der Bronchien, der Blutgefäße und des Uterus vorkommen. Durch eine Stimulation von präsynaptischen β_2 -Rezeptoren kann auch eine Freisetzung von Noradrenalin erfolgen. Die Wirkung auf β_1 -Rezeptoren ist nur minimal (Löscher 2002). Alle β -adrenergen Rezeptoren stimulieren die Adenylcyclase via Interaktion mit einem G-Protein der G_s -Familie. Die Aktivierung der β -Rezeptoren führt zu einer Akkumulation von zyklischem AMP (cAMP) und daraus folgender Aktivierung von cAMP-abhängigen Proteinkinasen (Hoffman 2001).

Buphenin – Indikationen

1. Tokolytikum

Buphenin führt zu einer uterusrelaxierenden Wirkung und kann als Wehenhemmer eingesetzt werden (Löscher 2002).

2. Durchblutungsverbesserung bei Schockzuständen

Die Aktivierung von β_2 -Rezeptoren an der glatten Muskulatur von Blutgefäßen führt zu einer Vasodilatation. Buphenin kann zur Durchblutungsverbesserung bei Schockzuständen (Löscher 2002) angewendet werden.

Buphenin – Unerwünschte Wirkungen

Die Anwendung von Buphenin kann zu Tachykardie, Angina pectoris - Anfällen und Arrhythmien führen, sowohl indirekt (reflektorisch durch die Vasodilatation) als auch direkt (durch Stimulation von präsynaptischen β_2 -Rezeptoren mit daraus resultierender Noradrenalinfreisetzung). Zudem können Muskeltremor, Schweissausbrüche, Nervosität, Zittern, Schwäche, Schwindel, Herzklopfen, Nausea und Erbrechen auftreten (Löscher 2002; Innes 1970).

Buphenin – Überdosierung / Toxizität

Bei einer Überdosierung treten auch β_1 -Wirkungen auf; Tachyarrhythmien können zu Todesfällen führen (Löscher 2002).

6.3.3 Adrenerge Rezeptorantagonisten

Die adrenergen Rezeptorantagonisten können auch als Adrenolytika oder Sympatholytika bezeichnet werden (Löscher 2002). In der vorliegenden Dissertation wurde folgender adrenerger Rezeptorantagonist bearbeitet:

- Timolol

Timolol – Wirkungsmechanismus

Timolol blockiert sowohl die β_1 - als auch die β_2 -Rezeptoren. Durch die Blockierung von β_2 -Adrenozeptoren im Ziliarkörper wird die cAMP-Produktion vermindert. Dies hemmt die Bildung von Kammerwasser, was zu einer Verminderung des intraokulären Druckes führt. Der Kammerwasserfluss wird kaum beeinträchtigt (Moore 2001).

Timolol – Indikationen

1. Glaukom

In der Veterinärmedizin wird Timolol sehr häufig zur Behandlung des primären und sekundären Glaukoms eingesetzt (Moore 2001). Wenn keine Kontraindikationen wie z.B. obstruktive Atemwegserkrankungen oder kongestive Herzinsuffizienz bestehen, sind die β -Rezeptorantagonisten zur Behandlung des chronischen Offenwinkelglaukoms Mittel der Wahl (Starke 2005b; Plumb 2002).

Timolol – Unerwünschte Wirkungen

Da nach lokaler Verabreichung am Auge eine direkte Absorption und zudem eine Absorption via nasolakrimalem System möglich ist, können systemische Nebenwirkungen auftreten (Moroi 2001). Kleintiere vertragen die Verabreichung von Timolol in der Regel gut. Bei bestehenden kardiovaskulären, respiratorischen oder metabolischen Erkrankungen können jedoch systemische Nebenwirkungen auftreten. In diesem Fall sollte anstatt Timolol ein selektiver β -Blocker, z.B. Betaxolol (β_1 -Blocker), zur Glaukombehandlung eingesetzt werden (Moore 2001b; Hoffman 2001b). Folgende systemische Nebenwirkungen können auftreten: Bradykardie, Arrhythmie, Hypotension, Herzstillstand, Dyspnoe und Atemstillstand bei Patienten mit vorhandenem Bronchospasmus (Moore 2001b).

Timolol – Überdosierung / Toxizität

Bei einer Überdosierung kann eine Bradykardie bis zum AV-Block auftreten. Antagonisten bei Vergiftungen sind β -Sympathomimetika bzw. Atropin (Löscher 2002).

6.3.4 Indirekt wirkende Sympathomimetika

In der vorliegenden Dissertation wurde Methylphenidat aus der Wirkstoffgruppe der Amphetamine bearbeitet. Amphetamine sind aufgrund der Suchtgefahr dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und werden in der Veterinärmedizin kaum angewendet (Löscher 2003a). Aus aktuellem Bezug wurde jedoch Methylphenidat (Ritalin®) in die Wirkstoffliste integriert.

- Methylphenidat

Methylphenidat – Wirkungsmechanismus

Wirkungsmechanismus in der Peripherie

Indirekt wirkende Sympathomimetika wie Methylphenidat sind Substanzen, welche die Adrenozeptoren nicht oder nur wenig aktivieren. Sie sind jedoch Substrate des Noradrenalintransporters im Axolemm der postganglionär-sympathischen Neurone. Infolge ihrer Aufnahme in die Axone wird Noradrenalin nicht-exozytotisch aus dem Axoplasma freigesetzt und führt indirekt zu einer verstärkten Wirkung des Sympathikus (Starke 2005c).

Wirkungsmechanismus im ZNS

Im Gehirn führen lipophile indirekte Sympathomimetika zu einer Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin, Adrenalin und Serotonin. Für die müdigkeitsvermindernde Wirkung ist hauptsächlich die Freisetzung von Noradrenalin mit anschliessender Aktivierung von alpha- und beta-Adrenozeptoren verantwortlich. Für andere psychotrope Wirkungen, wie die Euphorie, ist die Freisetzung von Dopamin mit anschliessender Aktivierung von Dopamin-D₁- bis D₅-Rezeptoren wichtiger (Starke 2005d). Methylphenidat hemmt in der Synapse die Aufnahme von Katecholaminen wie Dopamin oder Noradrenalin und führt kaum zu einer Freisetzung von Katecholaminen (Patrick 1987). In-vitro Studien zeigten, dass Methylphenidat hauptsächlich den Dopamintransporter blockiert, dadurch die Wiederaufnahme von Dopamin in die Neuronen hemmt und zu einem extrazellulären Anstieg von Dopamin führt (Wall 1995).

Methylphenidat – Indikationen

1. Narkolepsie

Beim Hund kann Methylphenidat zur Behandlung der Narkolepsie eingesetzt werden (Foutz 1980).

2. Hyperkinese

Beim Hund kann Methylphenidat zur Behandlung einer Hyperkinese eingesetzt werden (Allen 2004).

Methylphenidat – Unerwünschte Wirkungen

Beim Menschen sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen Schlafstörungen und ein verminderter Appetit (Wolraich 2004). Zudem können Nervosität und Tachykardie auftreten (Allen 2004).

Methylphenidat – Überdosierung / Toxizität

Bei einer Überdosierung können Symptome wie Mydriasis, Erbrechen, trockene Schleimhäute, Tremor, Muskelzuckungen, Konvulsionen und Arrhythmien auftreten. Die Therapie bei einer Toxizität besteht aus symptomatischen Massnahmen. Eventuell ist die Verabreichung eines Anxiolytikums, z.B. Diazepam, und eines Adrenolytikums, z.B. Propranolol, nötig (Allen 2004).

6.4 Pharmaka mit Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem

Zur Vervollständigung der Datenbank wurden zusätzlich folgende zwei Wirkstoffe bearbeitet:

- Nikethamid (Analeptikum)
- Vetrabutrin (Muskelrelaxans)

6.4.1 Nikethamid

Wirkungsmechanismus

Es findet eine Stimulation des ZNS (Esplin 1970), hauptsächlich der Medulla oblongata statt (Tauberger 1970). Der Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Die Verabreichung von hohen Dosen kann Krämpfe auslösen. Nikethamid besitzt jedoch auch eine zentral depressive Wirkung. Aus diesem Grund ist der therapeutische Nutzen als Analeptikum gering (Esplin 1970).

Indikationen

1. Atem- und Kreislaufstimulation

Nikethamid führt zu einer Atem- und Kreislaufstimulation. Auf die zentral erregende Wirkung folgt aber eine zentrale Depression, so dass Nikethamid heute nicht mehr angewendet werden sollte (Löscher 2003b).

Unerwünschte Wirkungen

Nach intravenöser Verabreichung können Nebenwirkungen wie Erbrechen, Irritationen im Gesicht und ein psychischer Stresszustand auftreten (Prendergast 1974).

Überdosierung / Toxizität

Nikethamid weist schon bei einer geringen Überdosierung ausgeprägte toxische Effekte auf. Generalisierte Krämpfe können auftreten (Prendergast 1974).

6.4.2 Vetrabutin

Wirkungsmechanismus

Vetrabutin wirkt direkt an der glatten Muskulatur und besitzt keine neurotrope Aktivität. Der Wirkstoff weist eine spezifische Wirkung an der Muskulatur des Uteruskörpers und der Zervix auf. Der Durchtritt von Kaliumionen durch die Membran der Zellen des Myometriums wird gehemmt. Das Membranpotential steigt an und führt zu einer Tonusverminderung des Myometriums (Mota-Rojas 2005).

Indikationen

1. Spasmolytikum des Uterus und der Zervix

Vetrabutin kann zur Erleichterung und Verkürzung der Geburt eingesetzt werden (Demuth 1999).

7 Resultate

7.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Über die Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich (<http://www.vetpharm.unizh.ch>) findet der Anwender die Daten zur klinischen Pharmakologie und Toxikologie. Innerhalb der Rubrik CliniPharm/CliniTox können die folgenden Teilbereiche ausgewählt werden: Wirkstoffdatenbank, Toxikologie/Giftpflanzen, Tierarzneimittelkompendium, Veterinärprodukte, Pharmacovigilance, Informationen zum Projekt und externe Links. Durch das Anwählen des Links „Wirkstoffdaten“ gelangt der Benutzer auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank, welche auch direkt unter <http://www.clinipharm.ch> erreicht werden kann.



Abbildung 9 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm

Auf der Hauptseite kann nun durch verschiedene Suchfunktionen Zugriff auf den gewünschten Wirkstoff erhalten werden. Ist der Wirkstoffname bekannt, kann dieser direkt unter der Suchfunktion „Wirkstoff suchen“ eingegeben werden. Synonyme des Wirkstoffes und die häufigsten Namen der Monopräparate wurden zu jedem Eintrag eingegeben. Dies gewährleistet, dass der Anwender je nach Schreibweise den gewünschten Wirkstoff findet. Eine andere Möglichkeit bieten Wirkstofflisten, in welchen alle bearbeiteten Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge anwählbar sind. Innerhalb der Rubrik „Fertige Listen“ kann unter „Wirkstoffliste alphabetisch“ oder „Liste der Wirkstoffklassen“ der Wirkstoff in alphabetischer Reihenfolge angewählt werden. Falls der Anwender einen Wirkstoff aufgrund einer spezifischen Indikation,

einer bestimmten Applikationsart, Geschlecht oder Alter sucht, steht ihm die multiparametrische Suchfunktion zur Verfügung.

7.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

In der Suchfunktion „Wirkstoff suchen“ kann der Wirkstoffname oder auch nur ein Teil des Wirkstoffnamens eingegeben werden. Wird nur ein Teil des Wirkstoffnamens eingegeben, erscheinen nach Anklicken des Feldes „Suchen“ alle Wirkstoffe, welche diesen Wortteil enthalten. Im folgenden Beispiel wird nach dem Wirkstoff Pyridostigmin gesucht und nur der Wortteil *pyrido* eingegeben (Abbildung 10). Es erscheinen folgende Substanzen: Pyridostigmin und Pyridoxinhydrochlorid (Abbildung 11).



Abbildung 10 Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von *pyrido*

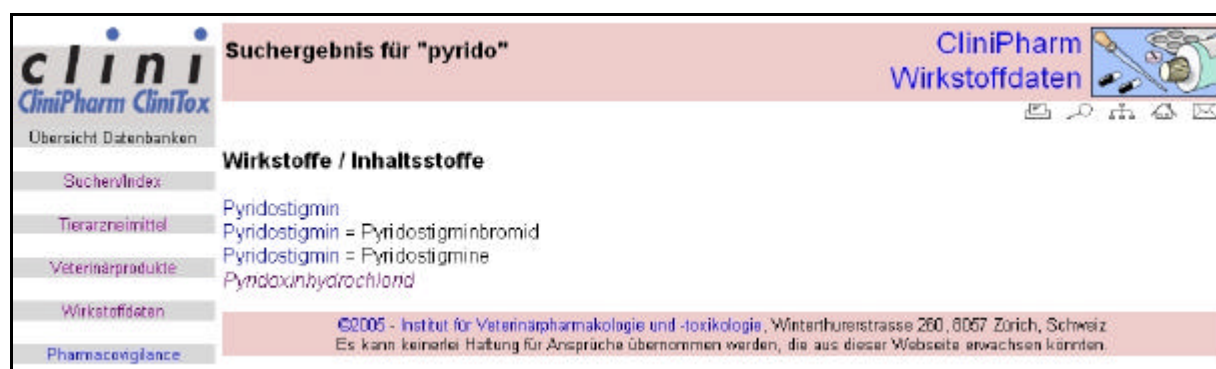


Abbildung 11 Suchergebnis nach Eingabe von *pyrido*

Durch das Anklicken des gewünschten Wirkstoffes Pyridostigmin wird der Anwender direkt mit der Hauptseite der Wirkstoffdaten verbunden (Abbildung 12).

Pyridostigmin - Chemie

Wirkstoffklasse: Quarternäre Ammoniumverbindungen
Synonyme: Pyridostigmine; Mestinon; Kalymin

CAS-Nummern: Pyridostigmin = 155-97-5
 Pyridostigminbromid = 101-26-8

Chemische Eigenschaften

Die chemische Formel lautet $C_9H_{13}N_2O_2^+$ (Chemindustry.com 2005). Als handelsübliches Derivat wird Pyridostigminbromid eingesetzt (Plumb 2002).

Pyridostigminbromid

Pyridostigminbromid ist eine synthetische quaternäre Ammoniumverbindung (Plumb 2002) und hat eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie Neostigmin (McEvoy 1992). Die chemische Formel lautet $C_9H_{13}BrN_2O_2$. Das Molekulargewicht beträgt 261,12 und der Schmelzpunkt liegt zwischen 152 - 154°C. Die Verbindung ist frei löslich in Wasser und Alkohol und praktisch unlöslich in Ether, Azeton und Benzol (O'Neil 2001). Es handelt sich um ein angenehm riechendes, bitter schmeckendes, hygroskopisches, weisses kristallines Pulver. Der pH-Wert der kommerziell erhältlichen Injektionslösung beträgt ungefähr 5 (Plumb 2002).

Lagerung / Stabilität

Der Wirkstoff sollte bei Raumtemperatur gelagert werden. Die Injektions- oder oralen Lösungen sind vor Licht und tiefen Temperaturen zu schützen. Tabletten sollten in verschlossenen Behältern aufbewahrt werden. Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreigabe können mit der Zeit Flecken aufweisen, was jedoch die Wirksamkeit nicht beeinflusst. In alkalischer Lösung sind die Injektionspräparate instabil (Plumb 2002).

Abbildung 12 Hauptseite der Wirkstoffdaten von Pyridostigmin

7.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Unter der Rubrik „Fertige Listen“ kann der Link „Wirkstoffliste alphabetisch“ angewählt werden. Der Anwender gelangt darauf auf die Seite der Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge. Entweder kann der Anfangsbuchstabe des gewünschten Wirkstoffes oder die gesamte Liste in alphabetischer Reihenfolge angewählt werden (Abbildung 13).

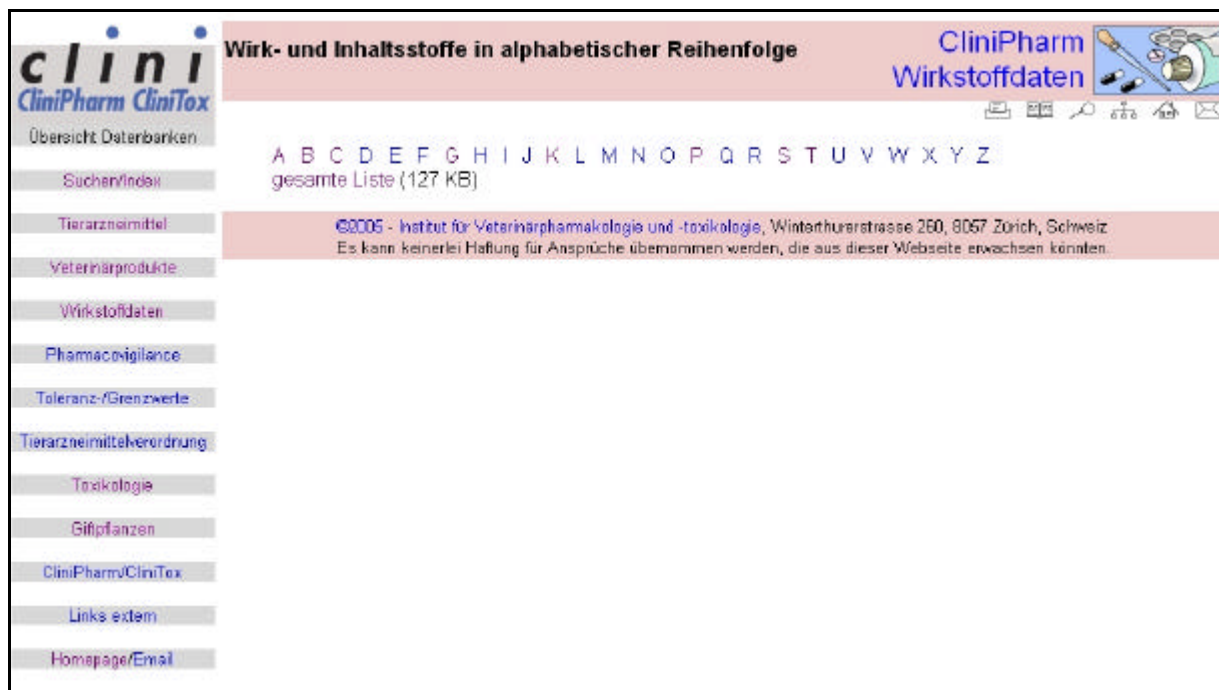


Abbildung 13 Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe

7.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Falls dem Anwender die Wirkstoffklasse bekannt ist, kann der Wirkstoff durch das Anklicken der „Liste der Wirkstoffklassen“ innerhalb der Rubrik „Fertige Listen“ gesucht werden. Die Wirkstoffklassen erscheinen in alphabetischer Reihenfolge (Abbildung 14). Nach Anklicken der gewünschten Wirkstoffklasse werden alle entsprechenden Wirkstoffe aufgeführt (Abbildung 15).



Abbildung 14 Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge

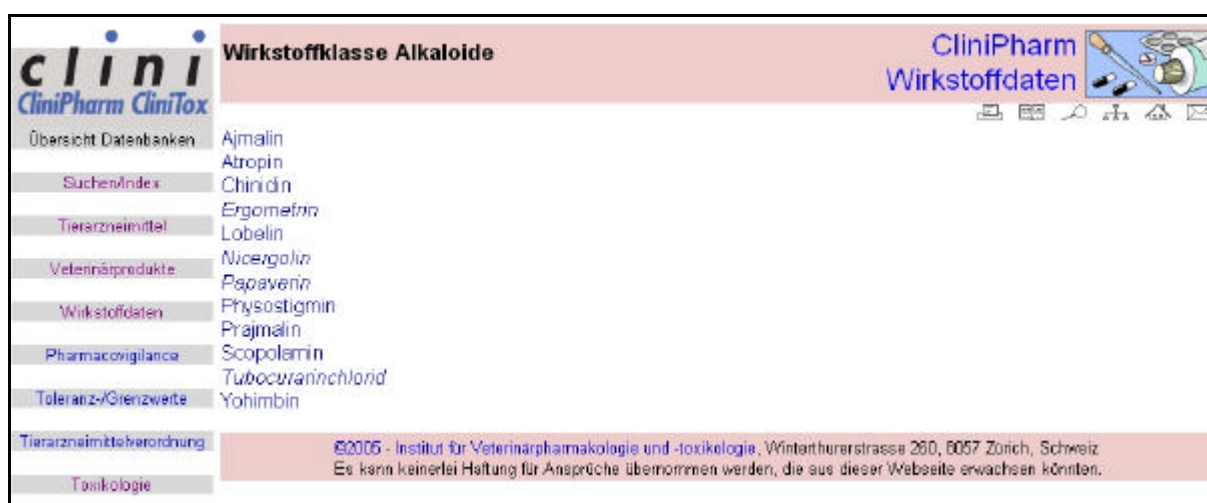


Abbildung 15 Liste der Wirkstoffe nach Anwählen der Wirkstoffklasse der Alkaloide

7.1.4 Multiparametrische Suche

Die multiparametrische Suchfunktion ermöglicht dem Anwender Wirkstoffe nach folgenden vorgegebenen Kriterien einzeln oder in Kombination zu suchen:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

Therapeutische Einteilung

Die in der vorliegenden Dissertation bearbeiteten Wirkstoffe mit Dosierungsangaben sind der therapeutischen Gruppe „Nervensystem / ZNS / Analgetika“ zugeordnet worden. Innerhalb dieser therapeutischen Gruppe wurden die Wirkstoffe folgenden Rubriken zugeteilt:

- Parasympathomimetika
- Cholinesterasehemmer
- Parasympatholytika
- Sympathomimetika
- Sympatholytika
- Stimulantien - Amphetamine

Um eine möglichst breitgefächerte Suche zu ermöglichen, wurden zusätzlich alle Wirkstoffe mit Dosierungsangaben aufgrund ihres Wirkungsortes und ihrer Indikation folgenden therapeutischen Gruppen zugeteilt:

- Augen / Ophthalmologie
- Blut / Herz / Kreislauf
- Gastrointestinaltrakt / Leber
- Immunsystem / Milz
- Nervensystem / ZNS / Analgetika
- Nieren / Harntrakt
- Reproduktion / Geschlechtshormone
- Respirationstrakt

Innerhalb diesen therapeutischen Gruppen wurden die Wirkstoffe anhand ihrer Indikation den entsprechenden Rubriken zugeordnet. Eine Ausnahme bildet der Wirkstoff Vetrabutin, welcher nur anhand der Indikation und des Wirkungsortes eingeteilt wurde.

Spezies

Die Suche nach einem Wirkstoff kann auf folgende Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen und Marder, Skunk, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildcaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

In dieser Dissertation wurden folgenden Tierarten berücksichtigt:

- Katze
- Hund
- Pferd
- Schwein
- Rind
- Schaf
- Ziege

Alter

Unterschieden wird zwischen neonatalen Tieren, Jungtieren und adulten Tieren.

Geschlecht

Es kann nach dem weiblichen oder männlichen Geschlecht gesucht werden. Das Geschlecht ist bei den in dieser Dissertation berücksichtigten Daten jedoch kaum von Bedeutung. Ausnahmen bilden die Wirkstoffe mit Indikationen und Dosierungsangaben betreffend des weiblichen Genitaltraktes.

Applikationsart

Die in der vorliegenden Dissertation bearbeiteten Substanzen können nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan
- konjunktival

Wirkstoffklasse

Auch die Wirkstoffklasse kann als Suchparameter gewählt werden. Die bearbeitenden Wirkstoffe wurden folgenden Wirkstoffklassen zugeordnet:

- Alkaloide (Physostigmin, Scopolamin)
- Alkylamine (Norfenefrin)
- Benzolderivate (Phenylpropanolamin, Vetrabutin)
- Choline (Bethanechol)
- Naphthalinderivate (Timolol)
- Phenylethylamine (Phenylephrin, Etilefrin, Buphenin)
- Piperidinderivate (Methylphenidat)
- Pyridinderivate (Nikethamid)
- Pyrrolidonderivate (Prifinium)
- Quaternäre Ammoniumverbindungen (Carbachol, Edrophonium, Pyridostigmin, Butylscopolamin, Isopropamid, Propanthelin)
- Tertiäre Amine (Arecolin, Pilocarpin, Benzetimid, Hyoscyamin, Oxybutynin, Tropicamid)

7.2 Anwendungsbeispiele

7.2.1 Fall 1

Signalement

Hund, Golden Retriever, männlich, 5 Jahre

Anamnese und klinische Untersuchung

Der Besitzer berichtet, dass sich der Hund beim Spaziergang nach ein paar Metern hinlegt und nicht mehr laufen kann. Nach etwas Ruhe steht er wieder auf. Zudem erbricht er kurz nach dem Fressen das unverdaute Futter. Nach einer klinischen, orthopädischen und neurologischen Untersuchung, Röntgenaufnahmen und einer Blut- und Urinuntersuchung stellt der Tierarzt die Verdachtsdiagnose Myasthenia gravis. Er schickt das Serum für den Nachweis von Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren an das Labor und erinnert sich an einen zusätzlichen Test für Myasthenia gravis, den „Tensilontest“. Er erinnert sich aber nicht an den Wirkstoff.

Unter www.clinipharm.ch gelangt er zur Hauptseite der Wirkstoffdatenbank und gibt den Suchbegriff *Tensilon* ein (Abbildung 16).

The screenshot shows the Clinipharm Wirkstoffdatenbank website. The header includes the logo 'clini Clinipharm ClinTox', the URL 'www.clinipharm.ch', and the title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. The main content area is divided into several sections: 'Fertige Listen' (Ready-made lists) with links to 'SuchenIndex', 'Tierarzneimittel', 'Veterinärprodukte', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmacovigilance', 'Toleranz-/Grenzwerte', and 'Tierarzneimittelverordnung'; 'Wichtige Hinweise' (Important notes) with links to 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', and 'CliniPharm/CliniTox'; and 'Suchfunktionen' (Search functions) with a search bar containing 'Tensilon' and a 'Suchen' button. Below the search bar are checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The footer contains copyright information for the Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz.

Abbildung 16 Eingabe des Suchbegriffs *Tensilon* auf der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank

Das Ergebnis für den Suchbegriff *Tensilon* führt ihn zum Wirkstoff Edrophonium (Abbildung 17).

The screenshot shows the CliniPharm search results for the term "tensilon". The header includes the CliniPharm logo and the text "Suchergebnis für 'tensilon'". On the right, there is a link to "CliniPharm Wirkstoffdaten" and a small illustration of a laboratory flask. The left sidebar contains a navigation menu with links: "Übersicht Datenbanken", "Suchen/Indizes", "Tierarzneimittel", and "Veterinärprodukte". The main content area displays "Wirkstoffe / Inhaltsstoffe" and "Edrophonium = Tensilon". At the bottom, there is a copyright notice: "©2005 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten."

Abbildung 17 Das Suchergebnis für den Begriff *Tensilon*.

Durch das Anklicken des Wirkstoffes Edrophonium wird die Hauptseite der Wirkstoffdaten geöffnet. Auf der linken Seite sind alle anwählbaren Rubriken ersichtlich (z.B. Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen etc.), welche Zugriff auf die entsprechenden Daten gewährleisten (Abbildung 18).

The screenshot shows the main page for Edrophonium in the CliniPharm database. The header includes the CliniPharm logo and the text "Edrophonium - Chemie". On the right, there is a link to "CliniPharm Wirkstoffdaten" and a small illustration of a laboratory flask. The left sidebar contains a navigation menu with links: "Edrophonium", "Index/Suchen", "Chemie", "Pharmakologie", "Pharmakokinetik", "Indikationen", "Dosierungen", "Kontraindikationen", "Unerwünschte Wirk.", "Toxizität", "Interaktionen", "Toleranz/Grenzwerte", and "Präparate". The main content area displays "Wirkstoffklasse: Quaternäre Ammoniumverbindungen" and "Synonyme: Edrophonium; Tensilon". It also lists the CAS numbers: "CAS-Nummern: Edrophonium = 312-48-1" and "Edrophoniumchlorid = 116-38-1". The section "Chemische Eigenschaften" describes the chemical formula $C_{10}H_{16}NO$ and the molecular weight 186,24. The section "Edrophoniumchlorid" describes the compound as a synthetic quaternary ammonium compound. The section "Lagerung / Stabilität" states that the injection solution should be stored at room temperature.

Abbildung 18 Hauptseite der Wirkstoffdaten zu Edrophonium

Der Tierarzt will wissen, ob der Wirkstoff Edrophonium zur Diagnose der Myasthenia gravis indiziert ist. Dazu wählt er die Rubrik „Indikationen“ an (Abbildung 19).



The screenshot shows the CliniPharm database interface. The top navigation bar includes the CliniPharm logo, the title 'Edrophonium - Indikationen', and a search bar. The left sidebar contains a list of categories: Edrophonium, Index/Suchen, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen (selected), Dosierungen, Kontraindikationen, Unerwünschte Wirk., and Toxizität. The main content area is titled 'Allgemein' and lists several indications for Edrophonium:

- Diagnose der Myasthenia gravis ([Inzana 2005](#))
- Antagonist für nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien. Wegen der kurzen Wirkungsdauer ist die Anwendung von [Neostigmin](#) für diese Indikation jedoch sinnvoller ([Plumb 2002](#)).
- Diagnose und Behandlung von supraventrikulärer Arrhythmie ([Plumb 2002](#))
- Akute Behandlung von supraventrikulärer Tachykardie ([Cote 2005](#); [Taylor 2001c](#))

Below this, the 'Myasthenia gravis' section provides detailed information:

Myasthenia gravis

Die Anwendung von Edrophoniumchlorid als kurzwirkender Acetylcholinesterasehemmer kann als zusätzlicher Test für die Diagnose Myasthenia gravis angewendet werden ([Inzana 2005](#)). Eine kurzfristige Besserung der Muskelstärke wird als positiver Test gewertet. Dies ist aber nicht notwendigerweise spezifisch für Myasthenia gravis. Der Test beinhaltet sowohl falsch positive wie auch falsch negative Resultate ([Plumb 2002](#)). Edrophoniumchlorid zeigt keine Wirkung auf die Muskulatur des Oesophagus. Somit ist der Test bei einer fokalen Myasthenia gravis nicht aussagekräftig ([Inzana 2005](#)). Wegen der kurzen Wirkungsdauer von Edrophoniumchlorid wird für die Therapie der Myasthenia gravis [Pyridostigmin](#) angewendet ([Taylor 2001c](#)).

Abbildung 19 Die Rubrik „Indikationen“ des Wirkstoffes Edrophonium

Die Diagnose der Myasthenia gravis ist eine der Indikationen für den Wirkstoff Edrophonium. Der Tierarzt findet zusätzliche Informationen bezüglich der Aussagekraft des Testes. Für die Therapie der Myasthenia gravis wird der Wirkstoff Pyridostigmin empfohlen, welcher als Link für weitere Informationen anwählbar ist.

Der Tierarzt entscheidet sich, den Wirkstoff Edrophonium zur Diagnose der Myasthenia gravis einzusetzen. Um sich über die Dosierungsangaben zu informieren, wählt er die Rubrik „Dosierungen“ (Abbildung 20).

| | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|
| clini CliniPharm CliniTox | | Dosierung - speziell Hilfe: Masseneinheiten und Umrechnungen | |
| Edrophonium | | Katze - Edrophoniumchlorid | |
| Index/Suchen | | intravenös | Diagnose der Myasthenia gravis - 2,5 mg/Katze (Papich 1995c) - 0,25 - 0,5 mg/Katze (Joseph 1988) - 0,1 - 0,2 mg/kg (Inzana 2005) |
| Chemie | | | Supraventrikuläre Tachykardie - 0,11 mg/kg (Cote 2005) |
| Pharmakologie | | Hund - Edrophoniumchlorid | |
| Pharmakokinetik | | intravenös | Diagnose der Myasthenia gravis - 0,1 - 0,2 mg/kg; eine kurzfristige Besserung der Muskelstärke wird als positiver Test gewertet (nicht notwendigerweise spezifisch für Myasthenia gravis, da auch falsch positive und falsch negative Resultate möglich sind) (Inzana 2005). - 0,11 - 0,22 mg/kg (Papich 1995c) - 0,1 - 0,2 mg/kg, Maximaldosis 5 mg/Hund (Kraft 1999) |
| Indikationen | | | Antagonist für nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien, speziell Vecuronium - 0,5 mg/kg, um verstärkte parasymphomimetische Effekte zu verhindern, sollte zusätzlich Atropin (0,04 mg/kg i.v.) verabreicht werden (Clutton 1994). |
| Dosierungen | | | |
| Kontraindikationen | | | |
| Unerwünschte Wirk. | | | |
| Toxizität | | | |
| Interaktionen | | | |
| Toleranz-/Grenzwerte | | | |
| Präparate | | | |

Abbildung 20 Die Rubrik „Dosierungen“ des Wirkstoffes Edrophonium

7.2.2 Fall 2

Signalement

Hund, Deutscher Schäferhund, weiblich kastriert, 5 Jahre

Anamnese und klinische Untersuchung

Bei einer Hündin wurde vor einem Jahr eine kastrationsbedingte Harninkontinenz diagnostiziert und mit Ephedrin behandelt. Nun wird die Hündin wieder mit der Anamnese „Harnverlust ausschliesslich während des Schlafes“ vorgestellt. Nach einer klinischen und neurologischen Allgemeinuntersuchung sowie einer Blut- und Harnentnahme, stellt die behandelnde Tierärztin erneut die Verdachtsdiagnose kastrationsbedingte Harninkontinenz und sucht nun nach weiteren Möglichkeiten zur oralen medikamentellen Therapie.

Unter www.clinipharm.ch gelangt sie zur Hauptseite der Wirkstoffdatenbank und sucht nun nach einem geeigneten Wirkstoff mittels der multiparametrischen Suchfunktion. Als erstes wählt sie unter der therapeutischen Einteilung die Rubrik „Nieren / Harntrakt“, unter der Rubrik Spezies „Säuger: Haustiere“ und klickt zudem die Rubriken „Geschlecht“ und „Applikationsart“ an (Abbildung 21).

The screenshot displays the Clinipharm Wirkstoffdatenbank website. The header includes the logo 'clini Clinipharm CliniTox' and the URL 'www.clinipharm.ch'. The main content area is divided into several sections:

- Übersicht Datenbanken:** A list of database categories including Suchen/Indek, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Toleranz-/Grenzwerte, Tierarzneimittelverordnung, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Email.
- Fertige Listen:** A list of pre-defined lists such as Wirkstoffliste alphabetisch, Wirkstoffe mit allen Daten, Pharmakokinetiksimulation, Liste der Wirkstoffklassen, Tierarzneimittelverordnung, Toleranz- und Grenzwerte, Verbotene Wirkstoffe, Neu registrierte Wirkstoffe, and Masseinheiten / Umrechnungen.
- Wichtige Hinweise:** A section with important notices regarding the use of the database, including a warning that some data may be incomplete.
- Suchfunktionen:** A section for searching drugs, featuring a search bar, a 'Suchen' button, and a 'Multiparametrische Suche' section. The Multiparametrische Suche section includes checkboxes for 'Therapeutische Einteilung' (selected), 'Spezies' (selected), 'Alter', 'Geschlecht' (selected), 'Applikationsart' (selected), and 'Wirkstoffklasse'. The search results are displayed in a table with columns for 'Suchfunktion', 'Suchfunktion', and 'Suchfunktion'.

The footer contains copyright information: ©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 21 Anwendung der multiparametrischen Suchfunktion

In einem zweiten Schritt stehen in der Rubrik „Nieren / Harntrakt“ weitere Kriterien zur Verfügung, welche eine gezielte Suche nach dem geeigneten Wirkstoff ermöglichen. In diesem Fall wurde der Begriff „Harninkontinenz“ angewählt. In der Rubrik „Tierspezies“, „Geschlecht“ und „Applikationsart“ wurden die dem Fall entsprechenden Parameter ausgewählt (Abbildung 22).

The screenshot shows the 'Suchkriterien' (Search Criteria) section of the CliniPharm website. The left sidebar contains a navigation menu with links: Übersicht Datenbanken, Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Toleranz-/Grenzwerte, Tierschmerzmittelverordnung, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Email. The main content area is titled 'Suchkriterien' and has a sub-header 'Nieren / Harntrakt'. Below this, there are four dropdown menus: 'Harninkontinenz' (selected), 'Hund' (selected), 'weiblich' (selected), and 'oral' (selected). There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons. At the bottom, there is a copyright notice: '©2005 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 22 Gezielte Auswahl der verschiedenen Suchkriterien

Nachdem die Suche gestartet wurde, erscheint eine Auswahl an möglichen Wirkstoffen (Abbildung 23).

The screenshot shows the 'Suchergebnis' (Search Results) section of the CliniPharm website. The left sidebar is the same as in the previous image. The main content area is titled 'Suchergebnis' and has a sub-header 'Gefundene Einträge' (Found Entries). Below this, there is a list of three search results: 'Diethylstilboestrol', 'Ephedrin', and 'Phenylpropanolamin'. At the bottom, there is the same copyright notice as in the previous image: '©2005 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 23 Suchergebnis der multiparametrischen Suchfunktion

Die Tierärztin entscheidet sich für den Wirkstoff Phenylpropanolamin und gelangt durch Anklicken des Wirkstoffes auf die Hauptseite der entsprechenden Wirkstoffdaten (Abbildung 24).

clini
CliniPharm CliniTox

Phenylpropanolamin - Chemie

CliniPharm
Wirkstoffdaten

Phenylpropanolamin

Wirkstoffklasse: **Benzolderivate**

Synonyme: **Phenylpropanolamine; Incontex; Propalin; dl-Norephedrin; dl-Norephedrine**

CAS-Nummern: Phenylpropanolamin = 14838-15-4
Phenylpropanolaminhydrochlorid = 154-41-6

Chemische Eigenschaften

Phenylpropanolamin, ein sympathomimetisches Amin, ist ein Racemat aus d- und l-Norephedrin. Die chemische Formel lautet C_9H_9NO und das Molekulargewicht beträgt 151,21. Der Schmelzpunkt liegt bei 101 - 101,5°C (O'Neil 2001).

Phenylpropanolaminhydrochlorid

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um ein weisses, kristallines Pulver mit einem leicht aromatischen Geruch (Plumb 2002). Der Schmelzpunkt liegt bei 190 - 194°C und der pKa beträgt $9,44 \pm 0,04$ (O'Neil 2001). Ein Gramm ist löslich in ungefähr 1,1 ml Wasser oder 7 ml Alkohol (Plumb 2002). In Ether, Chloroform und Benzol ist der Wirkstoff praktisch unlöslich (O'Neil 2001). Phenylpropanolaminhydrochlorid wird auch dl-Norephedrinhydrochlorid genannt (Plumb 2002).

Lagerung / Stabilität

Der Wirkstoff sollte bei Raumtemperatur gelagert und in geschlossenen Behältern vor Licht geschützt aufbewahrt werden (Plumb 2002).

Abbildung 24 Hauptseite der Wirkstoffdaten zu Phenylpropanolamin

Um weitere Informationen bezüglich Anwendung zu erhalten, wählt die Tierärztin die Rubrik „Indikationen“ an. Eine Indikation von Phenylpropanolamin ist die kastrationsbedingte Harninkontinenz bei der Hündin. Zudem sind weitere Daten zur Wirksamkeit und die Ergebnisse einer vergleichenden Studie zwischen den Wirkstoffen Ephedrin und Phenylpropanolamin dargestellt (Abbildung 25).

Phenylpropanolamin - Indikationen

Allgemein

- Inkontinenz aufgrund eines verminderten urethralen Sphinktertonus (Plumb 2002)
- Abschwellung der Nasenschleimhaut (Plumb 2002)

Hund

Kastrationsbedingte Harninkontinenz bei der Hündin

Durch Stimulation der alpha-Rezeptoren in der Harnröhrenwand durch Sympathomimetika wie PPA oder Ephedrin normalisiert sich der urethrale Verschlussdruck (Arnold 1997a; Adams 2005). Blendinger et al. verglichen in einer Studie die beiden Sympathomimetika Phenylpropanolamin und Ephedrin. Von den 30 behandelten Hündinnen führte PPA zu einem besseren klinischen Erfolg (Blendinger 1995).

| | Ephedrin | Phenylpropanolamin |
|---------------------------|----------|--------------------|
| Inkontinenz unbeeinflusst | 6,7% | - |
| Inkontinenz gebessert | 23,3% | 2,9% |
| Inkontinenz behoben | 70% | 97,1% |

In einer Studie von Scott et al. wurde PPA im Vergleich zu einem Placebo an 50 Hündinnen über 28 Tage lang getestet. Mit der Behandlung von PPA, p.o. 1 mg/kg dreimal täglich, wurde die Inkontinenz in 85,7% der Fälle behoben, bei der Behandlung mit einem Placebo wurde die Inkontinenz in 33,3% der Fälle behoben (Scott 2002b). White et al. behandelten 10 Hündinnen mit 1 mg/kg p.o. dreimal täglich. Nur eine Hündin wurde nach 2 Monaten wieder inkontinent. Die anderen 9 Hündinnen blieben über 2 Jahre kontinent (White 1989).

Abbildung 25 Die Rubrik „Indikationen“ des Wirkstoffes Phenylpropanolamin

Die Tierärztin entscheidet sich für einen Therapieversuch mit Phenylpropanolamin und kann sich unter der Rubrik „Dosierungen“ über die Dosierungsangaben beim Hund informieren.

8 Diskussion

8.1 CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computerunterstütztes Informations- und Beratungssystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie in der Veterinärmedizin. Durch die vorliegende Dissertation konnte die bestehende Wirkstoffdatenbank mit dem Teilprojekt von Pharmaka mit Wirkung auf das autonome Nervensystem ergänzt werden.

8.2 Zielpublikum

Die frei zugänglichen Informationen der Datenbank des Projektes CliniPharm/CliniTox sollen insbesondere den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten Zugriff auf aktuelle und therapeutisch relevante Daten sowie ein Entscheidungshilfesystem für die Pharmakotherapie und Toxikologie ermöglichen. Die Informationen sind frei zugänglich und werden immer häufiger auch von Tierbesitzerinnen und Tierbesitzern benutzt, die sich im Internet über Krankheiten und Therapieformen ihrer Haustiere informieren wollen. Die Datenbanken sind jederzeit für alle interessierten Personen unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise www.clinipharm.ch zugänglich.

8.3 Vorteile von CliniPharm/CliniTox

Gegenüber konventionellen Informationssystemen (Publikationen, Fachbücher und Kongresse) bietet die Datenbank des Projektes CliniPharm/CliniTox folgende Vorteile:

- Die computergestützten Suchfunktionen gewährleisten eine schnelle und gezielte Suche.
- Die Daten können über das Internet ort- und zeitunabhängig allen interessierten Personen zur Verfügung gestellt werden.
- Die Informationen in der Datenbank können laufend geändert oder ergänzt werden und ermöglichen den Zugriff auf aktuelle Daten.
- Durch die einheitliche und übersichtliche Darstellung findet der Anwender schnell die gewünschten Informationen.
- Verschiedene Links ermöglichen Zugriff auf weitere Informationssysteme.

8.4 Relevanz von CliniPharm/CliniTox

Durch die Änderung der Tierarzneimittelverordnung (TAMV) vom 18. August 2004 wurde die Umwidmung von zugelassenen Arzneimitteln gesetzlich geregelt (Anonym, Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV) 2004). Durch den vermehrten Einsatz

von Wirkstoffen, die für eine andere Tierart zugelassen wurden oder die Verwendung eines zugelassenen Humanarzneimittels in der Veterinärmedizin, ist die Datenbank für die praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzte eine sehr wichtige Informationsquelle, um sich über die Therapiemöglichkeiten und Dosierungen von den entsprechenden Wirkstoffen zu informieren. Im Jahr 2004 verzeichnete die Internetseite über 7 Millionen Zugriffe. Die Datenbank wird zudem auch als Lehrmittel in der Ausbildung der Veterinärstudenten eingesetzt. Das Internet ist ein zeitgemässes Medium und wird in Zukunft wahrscheinlich noch intensiver als Informations- und Arbeitsmedium genutzt werden.

9 Glossar

| | |
|---------------------|--|
| Browser: | Software, welche HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Microsoft Internet Explorer und Mozilla Firefox. |
| Datenbank: | Sammlung strukturierter Daten |
| Formatierungs-Tags: | Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen. |
| Homepage: | Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet. |
| HTML: | <i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind. |
| HTML-Dokument: | Dokument im HTML-Format |
| Hypertext: | Ein Text, welcher Links zu einem anderen Text oder digitalen Informationen enthält. Ein Hypertext ist interaktiv und ermöglicht durch Klicken auf Wörter oder Bilder Zugang zu weiteren Informationen. |
| Internet: | Internet ist die Kurzbezeichnung für Interconnected Network und stellt einen Zusammenschluss von vielen internationalen Computernetzwerken dar. |
| LINK: | Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält. |
| Netzwerk: | Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet. |

- Paradox:** Software zur Erstellung einer Datenbank, in welcher die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens geschriebenes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML- oder ein Word-Dokument erzeugt.
- WWW:** World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Der Benutzer benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf Dokumente zugreifen zu können.

10 Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

Adams HR (2001)

Cholinergic Pharmacology: Autonomic Drugs.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed.)

Iowa State Press, Ames (USA), pp 117-136

Allen DG, Dowling PM & Smith DA (2004)

Handbook of Veterinary Drugs.

Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 1111 pp

Anonym, Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV), SR 812.212.27 (2004)

Art. 6: Umwidmung zugelassener Arzneimittel (alle Tiere)

Art. 12: Umwidmung zugelassener Arzneimittel (Nutztiere)

Arnold S (1997)

Urinary incontinence in castrated bitches. 2. Diagnosis and treatment.

Schweiz Arch Tierheilkd 139(7), pp 319-324

Boothe DM (2001)

Drugs affecting gastrointestinal function.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed.)

Iowa State Press, Ames (USA), pp 1041-1063

Brown JH & Taylor P (2001)

Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists.

In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbrid & AG Gilman, eds.)

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York (USA), pp 155-173

Brown SA (2005)

Pathophysiology of systemic hypertension.

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Volume I (SJ Ettinger & EC Feldman, eds.)

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 472-476

Canapp SO Jr, Cohn LA, Maggs DJ, Miller MA, Kerl ME & O'Brien DP (2001)

Xerostomia, xerophthalmia, and plasmacytic infiltrates of the salivary glands (Sjogren's-like syndrome) in a cat.

J Am Vet Med Assoc (JAVMA) 218(1), pp 59-65

Caulfield MP & Birdsall NJ (1998)

International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors.

Pharmacol Rev 50(2), pp 279-290

Cohn LA, Dodam JR & Szladovits B (2002)

Effects of selegiline, phenylpropanolamine, or a combination of both on physiologic and behavioral variables in healthy dogs.

Am J Vet Res 63(6), pp 827-832

Demuth DC (1999)

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 1999/2000

Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte, Bern (CH), 626 pp

De Vos WC (1993)

Role of the enteric nervous system in the control of migrating spike complexes in the feline small intestine.

Am J Physiol 265 (4 Pt 1), G628-G637

El-Salmy (1985)

Bladder and urethral function and supersensitivity to subcutaneously administered bethanechol in cats with chronic cauda equina lesions.

J Urol 134(5), pp 1011-1018

Esplin DW & Zablocka-Esplin B (1970)

Central Nervous System Stimulants.

In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbird & AG Gilman, eds.)

The Macmillan Company, New York (USA), pp 348-357

Förstermann U (2005)

Pharmakologie des kardiovaskulären Systems.

In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, FB Hofmann & K Starke, eds.)

Urban & Fischer, München, Jena (D), pp 449-483

Foutz AS, Mitler MM & Dement WC (1980)

Narcolepsy.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 10(1), pp 65-80

Grega GJ & Kinnard WJ (1968)

Protective effects of nylidrin and isoproterenol against hemorrhagic shock.

J Pharmacol Exp Ther 161(1), pp 98-110

Groh MJ, Michelson G, Harazny J, Groh M & Koschinsky K (1999)

Changes in retinal blood flow by topical administration of 0.1% dipivefrin.

Ophthalmologie 96(11), pp 706-710

Gwin RM, Gelatt KN, Gum GG & Peiffer RL Jr (1978)

Effects of topical 1-epinephrine and dipivalyl epinephrine on intraocular pressure and pupil size in the normotensive and glaucomatous Beagle.

Am J Vet Res 39(1), pp 83-86

Hofmann F (2005)

Wirkungen von Pharmaka auf den Organismus: allgemeine Pharmakodynamik.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, F Hofmann & K Starke, eds.)

Urban & Fischer, München (D) 9, pp 5-25

Hoffman BB & Taylor P (2001)

Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous system.

In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbird & AG Gilman, eds.)

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York (USA), pp 115-153

Hoffman BB (2001b)

Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists.

In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbird & AG Gilman, eds.)

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York (USA), pp 215-268

Hurvitz LM, Kaufman PL, Robin AL, Weinreb RN, Crawford K & Shaw B (1991)

New developments in the drug treatment of glaucoma.

Drugs 41(4), pp 514-532

Innes IR & Nickerson M (1970)

Drugs acting on postganglionic adrenergic nerve endings and structures innervated by them (sympathomimetic drugs).

In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbird & AG Gilman, eds.)

The Macmillan Company, New York (USA), pp 478-523

Inzana KD (2005)

Peripheral Nerve Disorders.

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Volume I (SJ Ettinger & EC Feldman, eds.)

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 887-900

Karasawa Y, Furukawa Y, Murakami M, Ren LM, Takayama S & Chiba S (1992)

Pharmacological analysis of positive chronotropic and inotropic responses to etilefrine in isolated dog heart preparations.

Heart Vessels 7(1), pp 24-30

Kass MA, Mandell AI, Goldberg I, Paine JM & Becker B (1979)

Dipivefrin and epinephrine treatment of elevated intraocular pressure: a comparative study.

Arch Ophthalmol 97(10), pp 1865-1866

Knorr H, Reichl R, Traunecker W, Knappen F & Brandt K (1984)

Asymmetrical synthesis of (R)(-) and (S)(+)-etilefrine by enantioselective hydrogenation and the effects of enantiomers in an animal experiment.

Arzneimittelforschung 34(12), pp 1709-1713

Kohn AN, Moss AP, Hargett NA, Ritch R, Smith H Jr & Podos SM (1979)

Clinical comparison of dipivalyl epinephrine and epinephrine in the treatment of glaucoma.

Am J Ophthalmol 87(2), pp 196-201

Lane IF (2000)

Use of anticholinergic agents in lower urinary tract disease.

In: Kirk's Current Veterinary Therapy XII – Small Animal Practice (JD Bonagura, ed)

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 899-902

Lane IF (2003)

Disorders of micturation.

In: Handbook of Small Animal Practice (RV Morgan, RM Bright & MS Swartout, eds.)
WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 548-562

Langley JN (1921)

The Autonomic Nervous System.

W Heffer, Cambridge (UK), 80 pp

Löscher W (2002)

Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W Löscher, eds.)

Enke Verlag, Stuttgart (D), pp 33-86

Löscher W (2003a)

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH, Berlin (D), pp 27-47

Löscher W (2003b)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH, Berlin (D), pp 55-108

Lukasik VM, Gleed RD, Scarlett JM, Ludders JW, Moon PF, Ballenstedt JL & Sturmer AT (1997)

Intranasal phenylephrine reduces post anesthetic upper airway obstruction in horses.
Equine Vet J 29(3), pp 236-238

Mandell AI, Stentz F & Kitabchi AE (1978)

Dipivalyl epinephrine: a new pro-drug in the treatment of glaucoma.

Ophthalmology 85(3), pp 268-275,

Michel A, Mevissen M, Burkhardt HW & Steiner A (2003)

In vitro effects of cisapride, metoclopramide and bethanechol on smooth muscle preparations from abomasal antrum and duodenum of dairy cows.

J Vet Pharmacol Ther 26(6), pp 413-420

Moore CP (2001)

Ophthalmic Pharmacology.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed.)

Iowa State Press, Ames (USA), pp 1120-1148

Moroi SE & Lichter PR (2001)

Ocular Pharmacology.

In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbrid & AG Gilman, eds.)

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York (USA), pp 1821-1849

Mota-Rojas D, Rosales AM, Trujillo ME, Orozco H, Ramirez R & Alonso-Spilsbury M (2005)

The effects of vetrabutin chlorhydrate and oxytocin on stillbirth rate and asphyxia in swine.

Theriogenology, 64(9), pp 1889-1897

Patrick KS, Caldwell RW, Ferris RM & Breese GR (1987)

Pharmacology of the enantiomers of threo-methylphenidate.

J Pharmacol Exp Ther 241(1), pp 152-158

Plumb DC (2002)

Veterinary Drug Handbook.

PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota (USA), 960 pp

Prendergast MP (1974)

The use of respiratory stimulants in respiratory failure.

Br J Clin Pract 28(1), pp 29-31

Regnier A (1999)

Antimicrobials, Anti-Inflammatory Agents, and Antiglaucoma Drugs.

In: Veterinary Ophthalmology (KN Gelatt)

Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (USA), pp 297-336

Slatter D (2001)

Fundamentals of Veterinary Ophthalmology.

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 640 pp

Stadtbaumer K, Kostlin RG & Zahn KJ (2002)

Effects of topical 0,5% tropicamide on intraocular pressure in normal cats.

Vet Opht 5(2), pp 107-112

Starke K (2005a)

Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems.

In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, FB Hofmann & K Starke, eds.)

Urban & Fischer, München, Jena (D), pp 115-145

Starke K (2005b)

Pharmakologie cholinergischer Systeme.

In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, FB Hofmann & K Starke, eds.)

Urban & Fischer, München, Jena (D), pp 147-171

Starke K (2005c)

Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme.

In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, FB Hofmann & K Starke, eds.)

Urban & Fischer, München, Jena (D), pp 173-211

Tauberger G & Brus M (1970)

Effect of prethcamide, nikethamide, pentetrazole and bemegride on the central sympathetic activity and on blood pressure.

Anaesthesist 19(11), pp 426-432

Taylor P (2001)

Anticholinesterase Agents.

In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbrid & AG Gilman, eds.)

McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York (USA), pp 175-191

Ungemach FR (2003)

Magen-Darm-wirksame Pharmaka.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH, Berlin (D), pp 183-203

Wall SC, Gu H & Rudnick G (1995)

Biogenic amine flux mediated by cloned transporters stably expressed in cultured cell lines: amphetamine specificity for inhibition and efflux.

Mol Pharmacol 47(3), pp 544-550

Wei CP, Anderson JA & Leopold I (1978)

Ocular absorption and metabolism of topically applied epinephrine and a dipivalyl ester of epinephrine.

Invest Ophthalmol Vis Sci 17(4), pp 315-321

Wolraich ML & Doffing MA (2004)

Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate.

CNS Drugs 18(4), pp 243-250

Zimmermann TJ (1984)

Mechanism of action of topical epinephrine.

Ann Ophthalmol 16, pp 307-308

11 Dankesadressen

Ich möchte allen Personen ganz herzlich danken, die am Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren. Ganz besonders möchte ich folgende Personen erwähnen und ihnen auf diesem Wege danken:

Herrn Prof. Dr. F. R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes, die Übernahme des Referates und die Unterstützung meiner Auslandprojekte.

Herrn Prof. Dr. B. M. Spiess für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. D. Ch. Demuth für die stets hilfsbereite und kompetente Unterstützung und Betreuung bei meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Herrn Dr. C. R. Müntener für die stets hilfsbereite und kompetente Unterstützung und Betreuung bei meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Alexandra Popp, Rahel Jud und Anita Aerne für die Hilfe beim Layout des Textes.

Ganz besonders danken möchte ich Daniel Martinelli, dass er immer für mich da ist und mich in dieser Doktorarbeit immer unterstützt hat.

Ganz besonders danken möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

Curriculum Vitae

Mirjam Kündig, geboren am 5. Dezember 1970 in Zürich, von Zell und Oberglatt (ZH)

| | |
|-------------|---|
| 1977 – 1983 | Primarschule in Oberglatt (ZH) |
| 1983 – 1986 | Sekundarschule in Rümlang (ZH) |
| 1986 – 1989 | Lehre als Kaufmännische Angestellte Typ R (Rechnen) Kaufmännische Berufsschule, Zürich |
| 1992 – 1995 | Maturität Typus B (Latein) Kantonale Maturitätsschule für Erwachsene, Zürich |
| 1996 – 2001 | Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich |
| 2001 | Staatsexamen der Veterinärmedizin an der Universität Zürich |
| 2003 – 2004 | Praktikantin, Kleintierklinik Rigiplatz, Cham, Schweiz |
| 2004 – 2007 | Dissertation am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich |
| 2004 – 2005 | Assistentin, Kleintierklinik Rigiplatz, Cham, Schweiz |
| 2005 – 2005 | Assistentin, Kleintierpraxis Freihof, Erlenbach, Schweiz |
| 2005 – 2005 | Assistentin, Kleintierpraxis Dr. Binz, Winkel, Schweiz |
| 2006 – 2006 | Volontärarbeit Klinikleiterin, Esther Honey Animal Clinic, Rarotonga, Cook Islands |